

UNIVERSITÉ DE PARIS

---

FACULTÉ DE PHARMACIE

(Série U - N° 188)

---

---

RECHERCHES SUR L'INTOXICATION  
PAR L'AMANITE PHALLOÏDE

---

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université  
(Pharmacie)

présentée et soutenue le 8 Juillet 1952

par

Michèle LEBLANC

---

|      |   |           |                         |
|------|---|-----------|-------------------------|
| JURY | { | MM. FABRE | - Président             |
|      |   | FLEURY    | - Professeur            |
|      |   | TRUHAUT   | - Maître de Conférences |

---

1952



U N I V E R S I T E D E P A R I S

---

FACULTE DE PHARMACIE

---

Série Uo- N° I88

---

R E C H E R C H E S   s u r   L ' I N T O X I C A T I O N

par

L' A M A N I T E   P H A L L O I D E

---

THESE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université

( pharmacie )

présentée et soutenue le 8 Juillet 1952

par

Michèle LEBLANC

---

|      |   |           |                      |
|------|---|-----------|----------------------|
| Jury | { | MM. FABRE | président            |
|      |   | FLEURY    | professeur           |
|      |   | TRUHAUT   | maître de conférence |



# UNIVERSITE DE PARIS

## FACULTE DE PHARMACIE

### Administration:

M. René FABRE, Doyen

M. DELABY, Assesseur

M.G. CUVIER, Secrétaire

MM. L. JEANDEL, Rédac. princ.

M.E. BUVAT, Commis,

A. QUILLIOT, Rédacteur

Mme M-L ESPINASSE, Commis.

Melle M. DENNY, Commis.

### Professeurs:

|                      |                                                                          |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| MM. FABRE .....      | Toxicologie                                                              |
| DELABY .....         | Pharmacie chimique                                                       |
| PICON .....          | Chimie minérale                                                          |
| MASCRE .....         | Botanique                                                                |
| FLEURY .....         | Chimie biologique                                                        |
| JANOT .....          | Pharmacie galénique                                                      |
| CHARONNAT.....       | Chimie organique                                                         |
| VALETTE .....        | Zoologie appliquée                                                       |
| BEDEL .....          | Législation, Déontologie et<br>Histoire de la Pharmacie                  |
| PARIS .....          | Histoire naturelle des médi-<br>caments simples d'origine -<br>végétale. |
| GUILLLOT .....       | Physique                                                                 |
| GAUTIER ... ..       | Chimie analytique                                                        |
| LAMBIN (Melle) ..... | Microbiologie                                                            |
| RAOUL .....          | Professeurs sans chaire.                                                 |
| DOMANGE;.....        |                                                                          |
| CRETE .....          |                                                                          |
| COURTOIS .....       |                                                                          |

Doyen honoraire: M. RADAIS

Professeurs Honoraires :

MM. DELEPINE et LEBEAU Membres de l'Institut  
COUTIERE - BOUGAULT - LUTZ - HERISSEY - LAUNOY- SOMMELET

Maitres de Conférences:

|                   |                                 |
|-------------------|---------------------------------|
| MM. MORETTE ..... | Sciences physiques et chimiques |
| CAVIER .....      | Sciences naturelles             |
| TRUHAUT .....     | Sciences physiques et chimiques |
| MOREAU .....      | Sciences physiques et chimiques |
| GUY .....         | Sciences physiques et chimiques |
| N.....            | Sciences naturelles.            |

Chefs des Travaux pratiques :

|                                                 |                                         |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| MM. CORRIEZ .....                               | Physique                                |
| HARISPE - travaux pratiques<br>Ière Année. .... | Chimie générale et pharmaceuti-<br>que. |
| DEYSSON .....                                   | Botanique                               |
| GERMAN .....                                    | Microbiologie                           |
| GIRARD .....                                    | Chimie biologique                       |
| MANGEOT .....                                   | T.P. 4ème année                         |
| PIETTE .....                                    | Biologie animale                        |
| RENAULT .....                                   | Chimie analytique                       |

INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE et DE PHARMACODYNAMIE

|                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| MM. QUEVAUVILLER ..... | Pharmacodynamie           |
| GOUTAREL .....         | Pharmacotechnie galénique |
| WAROLIN .....          | Pharmacotechnie chimique  |

Bibliothécaire en chef .. M. GARNIER

Bibliothécaires..... ( Melle LAVAUD  
( Mme KREHMER



A LA MEMOIRE DE MON PERE

Le docteur Albert LEBLANC  
Médecin des Hopitaux

Qui a su être à la fois un  
médecin éminent et un chercheur  
passionné - Sa vie reste pour moi  
un exemple.

A Monsieur le Doyen Léon BINET  
Membre de l'Institut  
Grand Officier de la Légion d'Honneur

Qui fut l'ami de mon père, en  
témoignage de ma profonde reconnaissance  
pour les conseils précieux et l'aide qu'il  
m'a donnés en me permettant de préparer  
cette thèse dans son laboratoire de la  
Faculté de Médecine.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Doyen René FABRE

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris  
et à l'Institut d'Hygiène Industrielle et de Médecine  
du Travail de la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

En témoignage de ma  
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Paul FLEURY

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris  
Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur René TRUHAUT

Maitre de Conférences à la Faculté de Pharmacie de  
Paris  
Pharmacien en Chef de l'Hôpital Psychiatrique  
de Ville Evrard

Chevalier de la Légion d'Honneur

Avec l'expression de ma  
déférente gratitude.

A Monsieur le Docteur Pierre DESCLAUX  
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de  
Paris  
Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Qui m'a aidé avec une grande  
compétence pour l'étude histologique  
de ce travail, avec l'expression de  
ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Georges WEILLERS  
Chargé des Recherches au CNRS

A Mademoiselle Madeleine MARQUIS  
Assistante à la Faculté de Médecine de Paris

Qui ont bien voulu me guider  
de leurs précieux conseils, avec  
l'expression de mes très vifs remer-  
ciements.

A TOUS MES COLLEGUES DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE



# RECTIFICATIFS

| Pages : | Lignes : | Au lieu de :                                                                                                       | : | Lire                                                                                                                                                                                |
|---------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9       | II       | ... qui devrait être identi-<br>fié ....                                                                           | : | ... qui devait être iden-<br>tifié.                                                                                                                                                 |
| 33      | I3       | ... donne la capacité en CO <sub>2</sub><br>de 100 cm <sup>3</sup> de plasma ....                                  | : | ... indique la quantité<br>d'alcali qui dans le<br>plasma se trouve à<br>l'état de bicarbonate.<br>Elle s'exprime en vo-<br>lumes de CO <sub>2</sub> pour 100<br>volumes de plasma. |
| 42      | II       | ... très importante baisse de<br>la réserve alcaline al-<br>lant jusqu'à 9,9 vol. de<br>CO <sub>2</sub> p. 100 ... | : | ... baisse très importante<br>de la réserve alcaline<br>puisque la réserve a<br>atteint le taux de 9,9<br>vol. CO <sub>2</sub> p. 100.                                              |
| 73      | 2        | ... la recherche de la gly-<br>cémie ...                                                                           | : | ... la recherche du gluco-<br>se dans le sang...                                                                                                                                    |
| 85      | I4       | ... G. GUERINI ...                                                                                                 | : | ... G. GUERPINI                                                                                                                                                                     |
| 107     | 7        | ... on enregistre ...                                                                                              | : | ... on enregistra ....                                                                                                                                                              |
| 117     | 27)      |                                                                                                                    | : |                                                                                                                                                                                     |
| 121     | 21)      | ... Melle S. HEBERT ...                                                                                            | : | ... Mme S. HEBERT                                                                                                                                                                   |
| 121     | 24)      |                                                                                                                    | : |                                                                                                                                                                                     |
| 120     | I5       | ...                                                                                                                | : | ... Determination of Gly-<br>cogen in tissues ...                                                                                                                                   |



# CHAPITRE I

=====

## INTRODUCTION

et

## HISTORIQUE

Les recherches que nous avons entreprises ont porté sur l'effet physiologique de l'empoisonnement phalloïdien et plus particulièrement sur le syndrome humoral de cette intoxication. Il nous paraît utile de rappeler successivement les caractères morphologiques du champignon auquel se rapportent nos études, les principes actifs qui en ont été isolés, les effets et les signes de cet empoisonnement, les accidents provoqués et enfin les essais de thérapeutique.

### Description botanique de l'Amanite phalloïde

L'Amanite phalloïde ou "Amanita phalloïdes" est de l'ordre des Basidiomycètes, de la famille des Amanitae ou Agaricacées, du genre Amanita. L'amanite phalloïde est parfois appelée "Agaricus bulbosus", "Amanita bulbosa" et répond aux noms vulgaires de : Amanite phalloïde, Amanite bulbeuse, Oronge cigüe, Oronge verte.

Ce champignon, de taille moyenne, a un aspect grêle et élancé. Il présente un chapeau charnu, régulier, d'abord convexe, puis

...../.....

étalé, luisant par temps sec, un peu visqueux par temps humide. Sa couleur généralement vert-jaunâtre, olivâtre, peut être également verte ou jaune. La surface du chapeau est finement rayée de petites fibrilles noires ou brunes rayonnant à partir du centre. Ses lames, qui partent du pied comme des rayons, sont blanches avec un léger reflet jaunâtre ou verdâtre. Le pied élancé est renflé à sa base, formant un bulbe plus ou moins gros; il présente, à sa partie supérieure, un anneau membraneux rabattu et strié et, à sa partie inférieure, une volve très nette en forme de bourse ouverte. Sa chair blanche ne change pas de coloration au contact de l'air; elle présente une odeur faible et une saveur presque nulle. L'Amanite phalloïde est très répandue; elle pousse dans tous les terrains, mais surtout dans les sols calcaires et dans les bois.

#### Etude chimique de ce champignon

La composition chimique générale de l'Amanite phalloïde a été l'objet de nombreuses recherches; les travaux anciens de BRACONNOT, J.B. LETELLIER, E. BOUDIER, ORE, J. SEIBERT, R. KOBERT, ceux plus récents de BOURQUELOT, G. BERTRAND, R. FERRY et surtout de A.E. VOGT ont permis de distinguer dans la composition de l'Amanite phalloïde un certain nombre de substances minérales et organiques. Il convient de signaler, dans les substances minérales, la présence

de chlorures, de phosphates, sulfates de potassium, sodium et calcium, et parmi les matières organiques, l'existence de glucides, lipides, protéides, acides, matières colorantes, tanin, diastases, alcaloïdes, huiles essentielles, résines, gommes et bien entendu de substances toxiques. Nous aborderons, sur le champ, l'étude des principes toxiques de ce champignon vénéneux et les différentes étapes de leur recherche:

En 1793, J.C. PAULET avait déjà reconnu que le poison de l'Amanite phalloïde est soluble dans l'eau et l'alcool et n'est détruit ni par la dessiccation, ni par l'ébullition. J.B. LETELLIER, en 1826, regarda le principe vénéneux des amanites comme un alcaloïde qu'il nomma "Amanitine" et qui devrait être identifié plus tard à la choline. BOUDIER eut le mérite d'orienter les recherches en distinguant dans les amanites bulbeuses un principe toxique auquel il donna le nom de "bulbosine"; cette substance serait très différente de l'amanitine de LETELLIER. En 1877, ORE isola un mélange amorphe très toxique, la "phalloïdine", et le considéra comme un poison du système nerveux.

En 1891 KOBERT, s'appuyant sur les propriétés physiologiques des principes vénéneux du champignon, démontra, fait nouveau et important, que l'extrait aqueux d'Amanites phalloïdes desséchées exerce un pouvoir lytique très marqué vis à vis des globules rouges de di -

...../.....

vers animaux. La substance active qui possède cette propriété et à laquelle KOBERT donna le nom de " Phalline" serait une " Toxalbumine". Peu stable, la phalline perd ses propriétés hémolytiques à 70° et par contact avec les acides faibles, l'alcool et d'autres substances. En 1893, J. SEIBERT signala que l'hémolysine n'est pas responsable de l'empoisonnement phalloïdien. KOBERT fut alors amené, en 1899, à constater au cours de nouveaux travaux que l'extrait aqueux, débarrassé de la phalline par précipitation au moyen de l'alcool, contenait encore un poison violent aux propriétés différentes de celles de la phalline et non hémolytiques. En 1911, F. RABE essaya d'extraire cette substance, soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther et le chloroforme, et lui trouva des propriétés analogues à la muscarine.

En 1906, WILLIAM W. FORD et ses collaborateurs étudièrent ces deux poisons et isolèrent deux substances assez peu définies chimiquement mais bien différenciées par leur action physiologique, à savoir: un poison hémolytique ou " amanitahémolysine", glucoside analogue à la phalline de KOBERT, et un poison dépourvu de propriétés hémolytiques ou " amanitatoxine", correspondant au toxique soupçonné par KOBERT et entrevu par RABE.

Nous ne nous arrêterons pas aux différentes phases d'extraction de ces deux poisons, mais nous soulignerons les notions nouvelles apportées par FORD et ses collaborateurs.

- D'après J. ABEL et W. FORD, l'amanitahémolysine est précitée de ses solutions par l'alcool méthylique, l'acétate de plomb, l'alcool absolu; c'est un hétéroside soufré et acoté.
- D'après H. SCHLESSINGER et W. FORD, W. FORD et E. BRONSON, l'amanitatoxine ne précipite pas par l'acétate de plomb mais par l'acide phosphotungstique, et elle est soluble dans l'alcool à 80° et dans l'alcool méthylique; ce poison n'est ni un glucoside, ni un alcaloïde, ni un protéide; il s'agirait d'une substance organique azotée, soufrée qui se présente comme un dérivé de l'indol ou du pyrrol.

Selon ces mêmes auteurs, ces deux substances se différencient nettement par leurs propriétés physiologiques.

- L'amanitahémolysine, injectée par voie sous-cutanée aux animaux de laboratoire, provoque un empoisonnement de forme aiguë et moins rapide que celui de l'amanitatoxine; thermolabile, l'amanitahémolysine est détruite à 70° et peut être administrée en grande quantité aux animaux sans provoquer d'intoxication.
- L'amanitatoxine se caractérise par une intoxication de forme aiguë, ( 24 à 48 heures) pour des doses fortes, et une intoxication moins rapide, ( 6 à 8 jours) pour des doses plus faibles;

thermostable, elle ne perd pas ses propriétés toxiques à 70°, ni même à 100°.

En 1912, M. RADAIS et SARTORY, se préoccupant de la répartition de la substance toxique dans le champignon, ont montré que les diverses parties ne sont pas également toxiques et que la toxicité décroît quand on passe de la cuticule au chapeau, aux lames, au bulbe et au pied. Ces auteurs ont, de plus, souligné " l'adhérence du poison à la trame fongique et sa résistance à la chaleur et au vieillissement dans le tissu".

La même année, J. PARISOT et VERNIER avaient insisté sur le pouvoir hémolytique considérable du champignon *Amanita phalloïdes* qui conserverait une partie de son hémolysine dans les cas d'empoisonnement humain provoqués par des champignons cuits.

H.A. RAAB ( 1932), H.A. RAAB et J. RENZ ( 1933), J. RENZ (1934) ont mis en évidence la labilité de l'amanitatoxine à un pH trop acide ou trop alcalin; ils ont établi un test de toxicité sur le cobaye qui permet de suivre pas à pas, au cours de l'extraction, l'enrichissement en substance active du produit obtenu, et ont souligné la variation de la teneur en hémolysine suivant le lieu, l'année et la récolte; ils ont obtenu enfin un produit encore plus toxique par une modification du procédé d'extraction.

En 1937, F. LYNEN et U. WIELAND se sont attachés à isoler le ou les principes actifs constitutifs de l'Amanite phalloïde; leurs recherches ont porté uniquement sur l'Amanitatoxine; l'amanitahémolysine, en effet, n'est pas responsable de l'empoisonnement humain car elle est détruite par la chaleur. Ces auteurs ont extrait de l'amanitatoxine trois toxines dont ils purent obtenir l'une, la " phalloïdine", à l'état cristallisé. Leur mode opératoire, toujours valable, est le suivant: les champignons sont épuisés par l'alcool méthylique; la phalloïdine, ou amanitahémolysine, est précipitée par l'acétate de plomb; la toxine est relarguée de ses solutions aqueuses par le sulfate d'ammonium à saturation; on la fait passer en solution dans l'alcool butylique, et, par adsorption sur alumine, on obtient trois toxines: la toxine I, poison à action lente, la toxine II, obtenue cristallisée, appelée " phalloïdine", poison à action rapide, et la toxine III.

En 1938, R. DUJARRIC de la RIVIERE et P. GARNAL mirent en évidence la toxicité des spores d'Amanita phalloïdes. Cette toxicité serait égale à celle du champignon entier desséché et ne serait altérée ni par les températures basses, ni par les températures élevées (100° pendant 10 minutes) , non plus que par leur conservation pendant plusieurs mois.

...../.....

En 1941, H. WIELAND et R. HALLERMAYER sont parvenus à isoler la toxine I sous la forme cristallisée et la nommèrent " Amanitine" (I), ils ont de plus démontré que la toxine III est composée d'un mélange des toxines I et II. Le mode d'extraction des deux poisons cristallisés de l'amanitatoxine est décrit en détail dans l'article que A. QUEVAUVILLER a publié dans la " Revue Scientifique" en 1944. Nous nous bornerons à en citer les principales phases qui sont les suivantes: dissolution du principe actif, précipitation de la phalline par le plomb, relargage par le sulfate d'ammonium, séparation de la phalloïdine, séparation de l'amanitine; cette dernière phase comporte elle-même plusieurs étapes: deuxième précipitation par le plomb et le sulfate d'ammonium, extraction par l'alcool butylique, purification par l'alumine, cristallisation de l'amanitine.

Ces auteurs ont également recherché les propriétés et la constitution de la phalloïdine et de l'amanitine.

- La phalloïdine serait un hexapeptide ( une molécule de L-alpha oxytryptophane, une molécule de cystéine, deux molécules de L-alanine, deux molécules de L-oxyproline);

---

(I) Nous reviendrons dans le chapitre consacré à la partie technique sur l'extraction de l'amanitine réalisée en France, en 1944 par R. FABRE.

c'est un toxique à " action rapide" caryocinétique.

- L'amanitine serait un polypeptide à noyau indol; c'est un toxique à " action lente", hypoglycémiant, caryolytique.

Des travaux récents de T. WIELAND, L. WIRTH et E. FISCHER ( 1949) ont mis en évidence l'existence d'un troisième composant de l'amanitatoxine, dite "  $\beta$  amanitine", l'expression "  $\alpha$  amanitine" étant depuis lors réservée à la toxine I de LYNEN et WIELAND. La présence des deux toxines  $\alpha$  et  $\beta$  dans l'amanitine a été révélée au moyen de l'ionosphère. Il n'existe pas encore de données analytiques de la "  $\beta$  amanitine", substance incolore, décomposable à une température supérieure à 300°.

En résumé: Les poisons responsables de la toxicité de l'Amanite phalloïde sont les suivants:

- I - La phalline de KOBERT, ou amanitahémolysine de FORD, thermolabile de nature glucosidique, non encore isolée à l'état cristallisé, poison qui n'est pas responsable de l'empoisonnement par les champignons cuits.
- 2 - Les amanitines  $\alpha$  et  $\beta$ .
- 3 - La phalloïdine.

... .. / .....

Effets et signes de l'empoisonnement, le syndrome phalloïdien

Le caractère clinique le plus significatif de l'empoisonnement phalloïdien est l'apparition tardive des premiers accidents. Entre l'absorption des champignons et l'apparition des premiers maux, on enregistre une période de ~~latence~~ d'une dizaine d'heures. Le début des accidents est progressif: gêne respiratoire, vertige, malaise avec sueurs profuses auxquels font suite des troubles gastro-intestinaux des plus accentués, vomissements, puis diarrhée, qui s'accompagnent de douleurs épigastriques très fortes; la moindre palpation est insupportable et le malade se plie en deux. Ces douleurs peuvent aussi apparaître sous forme de coliques sèches avec ténésme et épreintes, mais la diarrhée survient toujours et est particulièrement fétide.

La diarrhée et les vomissements, aggravés parfois par des sueurs abondantes entraînent rapidement un état de déshydratation très poussé et un abattement considérable: la soif est vive, les urines peu abondantes ou nulles. Le tableau clinique rappelle le syndrome cholériforme normal, la déshydratation s'accompagnant également de phénomènes d'algidité: hypothermie avec cyanose et refroidissement des extrémités, crampes douloureuses dans les mollets. Le malade impressionne par son visage amaigri, pâle, aux traits tirés, aux yeux excavés. Le pouls est rapide, s'affaiblit, devient imperceptible. Sur ce terrain

viennent s'ajouter des phénomènes nerveux: signes généraux de prostration, d'anéantissement qui contrastent avec la conservation intégrale de l'intelligence. Cependant, on a observé parfois du délire, des convulsions. On signale assez souvent de l'ictère qui serait une manifestation de la dégénérescence des éléments nobles du foie et non un ictère hémolytique. Les accidents évoluent en général par crises successives, séparées par des accalmies. La mort est fréquente, s'observant du deuxième au troisième jour, quelquefois plus tardivement avec des manifestations hépatiques et rénales vers le dixième ou le treizième jour.

#### Traitement de l'intoxication

On sait, d'une façon générale, qu'il existe de nombreux moyens thérapeutiques préconisés contre l'intoxication par champignons. Les auteurs se sont préoccupés, depuis fort longtemps, d'appliquer à l'empoisonnement phalloïdien les remèdes qu'offrait la médecine symptomatique. On avait alors recours aux saignées, aux transfusions de sang concurremment aux piqûres de caféine, d'huile camphrée, de strychnine, suivant les cas et d'après les symptômes observés. Certains antidotes furent préconisés comme le vinaigre par PLINE, les mucilages, les gelées par BOURGEOIS en 1776, le tanin par LETELLIER, l'iodure de potassium par BOUDIER. Ces antidotes sont maintenant abandonnés et le

...../.....

traitement symptomatique, en usage aujourd'hui, consiste, suivant les termes mêmes de R. DUJARRIC de la RIVIERE, à :

- 1° - débarrasser l'organisme de tout poison possible et pour cela vider le tube digestif et favoriser le fonctionnement rénal;
- 2° - calmer les douleurs, remonter l'état général, soutenir le coeur.

L'emploi de vomitifs est naturellement inutile lorsqu'un temps trop long s'est écoulé après l'apparition du syndrome phalloïdien.

Certains remèdes peuvent être utilisés: digitaline, huile de camphrée, caféine, strychnine comme tonicardiaques, théobromine contre l'anurie, adrénaline contre la torpeur et l'asthénie, sérum physiologique en injections intraveineuses contre la déshydratation. Il faut rejeter à tout prix l'administration d'alcool qui favoriserait l'absorption de la toïne et sa diffusion dans l'organisme.

Au nombre des traitements spécifiques comptent essentiellement la sérothérapie, l'organothérapie et la chimiothérapie que nous envisagerons successivement.

Un sérum innunisant fut préparé, en 1897, par CALMETTE qui injecta à des lapins des doses progressives d'un extrait provenant de la macération d'Amanites phalloïdes dans l'eau chloroformée.

CALMETTE put ainsi obtenir une immunité dont M. RADAIS et A. SARTORY démontrèrent le caractère tout passager. CLAISSE, LE DANTEC, PHISALIX en 1898, PELLEGRINI en 1899, RADAIS et SARTORY en 1903 ont également utilisé les petits animaux de laboratoire. OLIVIERO en 1906 employait le mouton, animal moins sensible que le lapin à l'intoxication fongique. Au cours de ses essais d'immunisation, W. FORD avait inoculé un cheval. La sérothérapie s'est surtout développée depuis les recherches de R. DUJARRIC de la RIVIERE qui a préparé des extraits stabilisés d'Amanite phalloïde au moyen desquels il réussit à déterminer et entretenir l'immunité quasi totale du cheval. Il est parvenu à enregistrer, par l'emploi de ce sérum de cheval, non seulement des actions préventives, mais aussi un effet curatif qui n'avait jamais été obtenu jusque là. Ce sérum, dit " antiphallinique " ou " antiphalloïdien ", préparé aujourd'hui par l'Institut Pasteur, a rendu et rend encore de très grands services. Il est d'autant plus actif qu'il est injecté plus tôt, mais sa conservation est délicate.

Le nom d'organothérapie a été donné à la méthode que H. LIMOUSIN a introduite dans la thérapeutique de l'empoisonnement phalloïdien. Cette méthode consiste à administrer au malade un mélange de trois estomacs et de sept cervelles de lapins, prélevés sur des animaux récemment tués; ces organes sont hâchés crus et non lavés. Ils assureraient la neutralisation des poisons de l'Amanite phalloïde: le problème sera étudié en détail dans un chapitre ultérieur. L'inconvénient de

cette médication réside dans le fait que les malades, en proie à des vomissements incoercibles, ne peuvent tolérer le remède.

Quant à la chimiothérapie, nous passerons rapidement sur ce traitement de l'intoxication fongique qui sera envisagé plus loin et nous nous contenterons d'énumérer les produits utilisés en thérapeutique moderne, à savoir: le glucose, préconisé par L. BINET et J. MAREK en 1936 et le chlorure de sodium, recommandé par LE CALVE, la même année.

Il convient de noter que les recherches de chimiothérapie relatives à cet empoisonnement sont très en honneur aujourd'hui dans les laboratoires de la Faculté de Médecine. En 1949, J. CHEYMOL et A. PFEIFFER, voyant dans l'intoxication phalloïdienne une atteinte de la glande surrénale, ont essayé sur des rats blancs une méthode de traitement par les hormones corticosurrénales. D'après ces auteurs, il y aurait intérêt à conjuguer l'emploi du chlorure de sodium hypertonique et de la cortine pour lutter contre cet empoisonnement. En 1950, J. VERNE et S. HEBERT ont observé une action protectrice avec accoutumance présentée par la choline (injections alternées d'extrait d'Amanite phalloïde et de chlorhydrate de choline); ce résultat serait dû à l'action de la choline sur la cellule hépatique. Nous-mêmes, avec L. BINET et G. WELLERS, nous avons obtenu des résultats encourageants

en traitant, au moyen de méthionine ( acétyl dl méthionine à 20%) injectée par voie intramusculaire, des lapins intoxiqués mortellement par un extrait d'Amanite phalloïde. La méthionine était ici employée pour lutter contre la stéatose hépatique. Il semble qu'il serait judicieux d'associer à la thérapeutique glucosée de L. BINET et J. MAREX une médication à base de méthionine puisque cette double thérapeutique a donné sur des lapins des résultats très satisfaisants.

BUT DE NOS RECHERCHES EXPERIMENTALES

L'étude du poison fongique n'a été menée avec le concours de l'expérience que depuis une époque relativement récente. Dans les travaux de BOUDIER, KOBERT, W.W. FORD, FERRY, RADAIS et SARTORY et d'autres auteurs, les expériences sur le chien, le chat, le lapin, la souris sont largement utilisées. Mais ce sont surtout le temps de survie, les lésions constatées à l'autopsie des animaux inoculés qui semblent avoir retenu l'attention des expérimentateurs.

R. DUJARRIC de la RIVIERE a poussé plus loin la recherche physiologique de l'intoxication par l'Amanite. Ses travaux sur les réactions d'immunité, dont nous avons parlé plus haut, ont servi de base à l'établissement d'une sérothérapie. Les prélèvements et les examens qu'il effectua sur les animaux vivants avaient pour but l'étude du sang et du système nerveux : il constata des modifications cytologiques peu importantes et une diminution de la chronaxie qui montre l'action prononcée du poison sur le muscle. Cet auteur a décrit en outre les symptômes présentés par un grand nombre d'espèces animales : lapins, souris, cobayes, singes, moutons, chèvres, pigeons, grenouilles, axolotls, poissons. Il ressort de ces expériences que certains animaux ( mouton , chèvre , cheval, pigeon ) neutralisent " in situ " le poison par l'action des sucs digestifs et que d'autres animaux, comme les poi-

sons et les grenouilles sont très sensibles aux injections intrapéritonéales de toxine. Cette action de l'Amanite phalloïde sur les poissons avait été niée par FERRY, en 1913. Au cours de recherches effectuées, en 1925, sur les vertébrés et les invertébrés, V. PETTINARI démontra l'action de ce champignon non seulement sur les vertébrés homéothermes, mais aussi sur les infusoires, les petits crustacés, les larves d'insectes, les écrevisses et les poissons. En 1939, G. BISBOCCI a souligné les effets toxiques de l'Amanite phalloïde sur les éléments figurés du sang des poulets et des pigeons. En 1950, M. GESLIN, expérimentant sur le rat, a souligné la défense plus ou moins active que présentent certains animaux et qui dépendrait soit de l'âge, soit de prédispositions pathologiques antérieurement acquises.

En médecine humaine, la pathologie de l'empoisonnement phalloïdien a été étudiée par de nombreux auteurs, dont les observations les plus récentes sont dues à G. FROBOESE, G.G. WENDT, W.W. KRAUSE ( 1947 ). En 1948, M. REITER et H. BORCHERS ont noté chez les personnes intoxiquées l'apparition d'une anémie trois mois après l'absorption du champignon; elle serait causée par des lésions de la moelle osseuse.

Cependant, l'étude des répercussions biochimiques de l'intoxication phalloïdienne n'a pas été effectuée de façon systématique .

...../.....

Le nombre de travaux dans ce domaine est restreint et l'on possède peu de données à ce sujet. Il nous a paru intéressant de faire une étude du syndrome humoral de cette intoxication; cette étude a été entreprise et commencée, sans idées préconçues et d'une façon systématique, dans le but de connaître le retentissement de cet empoisonnement dans un organisme intoxiqué. Notre choix a porté sur le lapin pour des raisons qui seront exposées plus loin. Il est toutefois permis de rappeler, dès maintenant, la sensibilité du lapin à l'Amanite phalloïde, même administrée par voie buccale. H. LIMOUSIN, FORD et FERRY avaient douté de cette sensibilité, tout au moins dans le cas d'administration par voie orale, et croyaient à l'existence d'une immunité digestive du lapin. En fait, comme l'ont affirmé WICKI et LOUP, et, à un degré moindre M. JOSSERAND, en 1933, le lapin est sensible à l'action de ce champignon administré per os. Il est bien évident que la dose léthale par voie buccale doit être beaucoup plus élevée que quand il s'agit de la voie parentérale.

Nous avons étudié, chez l'animal inoculé, le lapin en l'occurrence, les incidences possibles sur le métabolisme des glucides, par le dosage de la glycémie, de l'indice chromique résiduel, et des glyco-gènes hépatique et musculaire; sur le métabolisme azoté, par le dosage de l'urémie et du glutathion (sang et tissus); sur le métabolisme des lipides, par le dosage du cholestérol sanguin; sur le métabolisme miné-

ral, par le dosage du chlore plasmatique et du chlore globulaire, et enfin sur la réserve du sang en bicarbonates, par le dosage de la réserve alcaline.

-:-:-:-:-:-:-:-

## CHAPITRE II

=====

### EXPOSE DES TECHNIQUES UTILISEES DANS NOS RECHERCHES

#### Préparation de l'alcoolature d'Amanite phalloïde

Les recherches expérimentales sur les animaux, entreprises dans divers laboratoires depuis 1919, ont été effectuées avec des extraits du champignon " Amanita phalloïdes" qui étaient soit des extraits bruts, soit des extraits plus ou moins purifiés.

Certains chercheurs ont utilisé des solutions aqueuses simples, ou isotoniques au plasma, ou alcooliques, ou glycérinées, de fragments de chapeaux de champignons ou de champignons entiers, frais ou séchés; ces solutions ont été obtenues par macération, puis filtration soit sur papier filtre, soit sur bougies Chamberland L1, L2, L3, ou encore par chromatographie; elles ont parfois été soumises à l'action de la chaleur: tyndallisation ou stérilisation à l'autoclave à 120° ou 100° pendant 10 ou 20 minutes. D'autres chercheurs, au contraire, ont opéré sur un extrait pur constitué soit par la solution d'amanitatoxine, obtenue selon la technique de FORD, soit par la solution

...../.....

d'amanitine, préparée suivant le mode opératoire de LYNEN, WIELAND et HALLERMAYER. Ce dernier procédé a été repris en 1944 par R. FABRE pour l'extraction de l'amanitine; partant d'une récolte de 3 kg,250 d'Amanites phalloïdes, il a pu obtenir 0 gr,18 d'amanitine. Il est à remarquer que, dans le cas des champignons secs, la toxicité n'est pas proportionnelle au rapport des poids du champignon frais et du champignon sec, ce qui peut s'expliquer probablement par une meilleure extraction du principe toxique quand le champignon est desséché.

Afin de nous rapprocher le plus possible des conditions de l'empoisonnement alimentaire humain, notre choix a porté sur une alcoolature du champignon toxique pris dans son ensemble, à savoir pieds et chapeaux; elle a été préparée de la façon suivante: des champignons frais entiers recueillis dans la forêt de Fontainebleau ont été lavés, soigneusement essuyés au papier filtre, coupés en morceaux et mis à macérer pendant un mois dans un poids égal d'alcool à 95°; le mélange agité fréquemment et vigoureusement, a été ensuite exprimé et filtré. L'alcoolature ainsi obtenue a été conservée à la température du laboratoire.

#### Choix de l'espèce animale:

La sensibilité des animaux d'expérience est très variable d'espèce à espèce, de genre à genre, de classe à classe; les carnivores sont plus sensibles que les herbivores, les animaux à sang chaud le sont plus que les animaux à sang froid.

...../.....

L'Amanite phalloïde a fait l'objet d'un grand nombre d'expériences tentées dans divers laboratoires sur plusieurs espèces animales: souris, rats, lapins, chiens, etc.... Dans le laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine, des recherches avaient déjà porté sur des chiens et des lapins. Nous avons essayé, quant à nous, l'alcoolature sur des souris qui se sont montrées résistantes vis à vis du poison phalloïdien: une dose 20 fois supérieure à la dose toxique pour le lapin, inoculée par voie sous-cutanée, n'a pas entraîné la mort. C'est la raison pour laquelle nous avons préféré expérimenter sur le lapin, animal très sensible à l'Amanite phalloïde lorsque celle-ci est administrée par voie parentérale. De plus, le choix du lapin présentait de nombreux avantages; les uns sont d'ordre théorique car les expériences deviennent comparables à celles des expérimentateurs antérieurs qui, presque tous, ont utilisé cet animal. Les autres sont d'ordre pratique: en effet, la manipulation est facile; les phénomènes gastrointestinaux sont nuls; il est de plus possible de suivre jour après jour l'intoxication, car la quantité de sang prélevée quotidiennement permet d'effectuer une série de dosages impossibles à réaliser avec le rat ou la souris; le chien ou le chat auraient nécessité des ponctions cardiaques souvent dangereuses pour l'animal.

#### Mode d'administration de l'alcoolature

Pour opérer dans des conditions semblables à celles qui

...../.....

entourent l'empoisonnement humain, le mode d'administration devrait être la voie buccale. Mais le lapin, comme le rat, la souris, le cobaye, le chat, refuse de s'alimenter de ce champignon vénéneux même mélangé à ses aliments ou bien il en mange trop peu. Il est, en outre, difficile de connaître la quantité exacte de poison que l'animal a absorbé. D'autre part, l'introduction de la toxine dans l'estomac à l'aide d'une sonde supprime ces inconvénients, mais fait apparaître une autre difficulté: il peut se produire des régurgitations; une certaine quantité de liquide passe dans le poumon et provoque alors la mort de l'animal. Nous avons donc adopté pour l'administration du toxique la voie sous-cutanée.

Des quantités déterminées de poison, dilué au moment de l'emploi à volume convenable avec de l'eau distillée stérilisée - dilution à 5 cm<sup>3</sup> pour le lapin et à 1 cm<sup>3</sup> pour la souris - ont été administrées par voie sous-cutanée sous la peau du dos, préalablement rasée puis nettoyée à l'alcool.

#### Mode de prélèvement du sang :

Le sang a été recueilli goutte-à-goutte par piqûre de la veine marginale du lapin dans trois récipients différents: une fiole renfermant 10 cm<sup>3</sup> d'acide trichloracétique pour le dosage du glutathion, deux tubes coniques à centrifuger contenant l'un du fluorure de sodium pour l'étude de la glycémie, de l'indice chromique résiduel

...../.....

et de l'urée, l'autre de l'oxalate de potassium et de l'huile de vaseline pour la détermination de la réserve alcaline, du chlore et du cholestérol. La prise de sang totale était d'environ 20 cm<sup>3</sup>. Le lapin fut rarement placé la tête en bas et, dans ces cas, l'attitude imposée pouvant influencer sur la glycémie, un dosage comparatif de la glycémie était effectué sur le sang du même lapin en position normale.

### TECHNIQUES CHIMIQUES DES DOSAGES

#### I. - Détermination de la glycémie:

La glycémie a été déterminée par la microméthode au ferricyanure de H.C. HAGEDORN et B.N. JENSEN sur 0,1 cm<sup>3</sup> de sang. Cette méthode est basée sur la réduction par le sucre sanguin, en milieu alcalin, du ferricyanure de potassium en ferrocyanure; le sang était recueilli sur fluorure.

#### 2. - Dosage de l'indice chromique résiduel:

L'indice chromique résiduel est constitué pour une part importante par les produits intermédiaires du métabolisme glucidique. La méthode employée, due à W. POLONOVSKI et H. WAREMBOURG, consiste à oxyder par un mélange sulfochromique, dans des conditions bien précises, le sang fluoré préalablement déféqué par l'acide tungstique (tungstate de sodium et acide sulfurique).

...../.....

Un titrage iodométrique permet de déterminer, à la fin de l'opération, l'excès de bichromate employé. L'indice chromique total est la quantité de bichromate décinormal nécessaire pour oxyder 1 cm<sup>3</sup> de plasma déféqué. L'indice chromique résiduel est obtenu en retranchant de l'indice chromique total la quantité de bichromate qui a servi à oxyder le glucose; cette quantité est calculée d'après l'indice chromique du glucose (I.33), la glycémie étant dosée sur le même filtrat de défécation. L'indice chromique résiduel que nous avons obtenu diffère alors légèrement des chiffres donnés par M. POLONOVSKI et H. WAREMBOURG car nous avons recherché la glycémie par la méthode de H.C. HAGEDORN et B.N. JENSEN qui emploient comme défécant l'hydroxyde de zinc ( sulfate de zinc et soude) au lieu de l'acide tungstique. Les valeurs sont cependant très voisines et nous n'avons pas hésité à les confondre.

### 3.-- Dosage du glycogène:

Avant d'effectuer le dosage du glycogène hépatique et musculaire des lapins en expérience, nous avons voulu vérifier la méthode que nous devions employer. Nous nous sommes primitivement arrêtée à la méthode de M. SAHYUN: hydrolyse des tissus par la potasse, précipitation du glycogène en présence de charbon actif et d'alcool absolu. Nos essais ont porté sur du glycogène

...../.....

en poudre et sur des foies de souris; nous avons constaté d'importantes erreurs par défaut, de l'ordre de 50%, qui étaient dues à la précipitation incomplète du glycogène. Pour cette raison, nous avons laissé le glycogène précipiter pendant 24 heures; les résultats, quoique meilleurs, étaient encore entachés d'une erreur de 30%; nous avons alors employé des charbons actifs spéciaux: variétés WC, WCN de l'"Acticarbène" et 50 XL de la "Société Activit", le pourcentage d'erreurs a été encore trop élevé.

Nous avons donc préféré la méthode de PFLUGER modifiée, basée sur le même principe que la méthode de M. SAHYUN. Cependant, la précipitation du glycogène a lieu en l'absence de charbon actif et dure 24 heures en présence d'alcool absolu. L'hydrolyse des tissus par la potasse comme l'hydrolyse du glycogène en glucose nécessite un minimum de trois heures au bain-marie bouillant. Il arrive parfois que la précipitation du glycogène ne se fait pas; la potasse reste dans le fond du tube, malgré une agitation continue et le frottement de l'agitateur contre les parois du tube en vue d'amorcer la précipitation. Il faut, dans ce cas, ajouter de l'alcool absolu en quantité suffisante et le glycogène précipite.

Le dosage du glucose a été effectué par la méthode de BAUDOUIN et LEWIN, suivant la technique de P. FLEURY et J. MARQUE; le principe consiste à faire agir à chaud sur le liquide neutralisé, préalablement déféqué au nitrate de mercure,

une solution alcaline d'iodomercurate. On obtient le résultat en glycogène en multipliant le chiffre trouvé pour le glucose par le facteur 0,927.

#### 4. Dosage de l'urée :

Le dosage de l'urée a été effectué par la méthode d'ALLEN et LUCK, mise au point par L. CUNY et J. ROBERT. Cette méthode détermine iodométriquement l'urée sanguine par oxydation sulfochromique de la dixanthylurée, que l'on obtient par précipitation de l'urée avec le xanthidrol en milieu acétique; le sang était recueilli sur fluorure.

#### 5. Détermination de la réserve alcaline:

La réserve alcaline, dosée suivant la méthode de VAN SLYKE, donne la capacité en CO<sub>2</sub> de 100 cm<sup>3</sup> de plasma. A l'aide d'un appareil spécial ( appareil de VAN SLYKE) on extrait dans le vide le gaz carbonique contenu dans 1 cm<sup>3</sup> de plasma acidifié de façon à déplacer tout l'acide carbonique des bicarbonates. On obtient ainsi un volume gazeux qui, ramené à 0° et 760 m/m et convenablement corrigé, permet de connaître l'acide carbonique provenant des bicarbonates. Le sang a été recueilli sous huile de vaseline et sur oxalate de potassium. Les faibles valeurs numériques obtenues parfois au cours des expériences pouvaient être imputées au fait que le sang

...../.....

recueilli lentement, goutte à goutte, entrant en contact avec l'air. Des dosages comparatifs ont été opérés avec du sang prélevé, sous huile de vaseline et sur oxalate de potassium, par ponction intracardiaque: les chiffres trouvés ont été identiques à ceux que nous avons obtenus en prélevant le sang par piqûre de la veine marginale de l'oreille du lapin.

Les valeurs de la réserve alcaline ont été confirmées à chaque fois que la baisse parut importante, par une mesure de pH du même plasma.

#### 6. Détermination du pH

La mesure du pH sanguin a été réalisée, au moyen d'un potentiomètre à électrodes de verre, sur le plasma recueilli sous huile de vaseline et sur oxalate de potassium.

#### 7. Dosage du chlore sanguin:

Le chlore sanguin a été déterminé par la méthode de M. LAUDAT adaptée par M.M. LEVY. Les résultats ont été exprimés en chlore pour 1000. Ce dosage (traitement à chaud par le nitrate d'argent, l'acide nitrique et le permanganate de potassium) est une opération longue pour les globules rouges. C'est pourquoi nous avons essayé une nouvelle méthode très simple et beaucoup plus rapide qui a été mise au point par L. GIRAUT-ERLER et J. GRIMBERG. Elle permet

le titrage direct et sans nitrate d'argent des chlorures des liquides biologiques et évite la minéralisation. Le plasma est déféqué par le tungstate de sodium et l'acide sulfurique. On titre, au moyen d'une solution de nitrate mercurique, les chlorures contenus dans le filtrat de défécation, préalablement additionné de diphénylcarbazone. La diphénylcarbazone, incolore dans une solution de chlorures (pH=6), vire au bleu violet en présence d'un excès de sel mercurique. Cette technique a donné des résultats qui n'ont différé, pour le chlore plasmatique, que de 2% de ceux qui avaient été obtenus avec la méthode de M. LAUDAT; mais, en ce qui concerne les globules rouges, les résultats n'ont pas concordé et ont fait apparaître un écart de 6 à 28%. Nous nous en sommes alors tenue à la méthode classique de M. LAUDAT.

#### 8. Etude du cholestérol

Le cholestérol total a été dosé par la méthode de A. GRIGAUT, indifféremment sur du sang fluoré ou oxalaté suivant les circonstances. Cette méthode utilise la réaction de LIEBERMANN: coloration verte donnée par une solution chloroformique de cholestérol en présence d'anhydride acétique et d'acide sulfurique. La solution étalon qui a servi au dosage colorimétrique était une solution chloroformique de cholestérine à 0,03 gr pour 100 et non à 0,06 gr pour 100 car le taux du cholestérol chez un lapin normal est en moyenne 0,40 gr pour 1000, le minimum en est de 0,20 et le maximum de 0,60.

...../.....

### 9. Dosage du glutathion

La technique utilisée, mise au point par L. BINET et G. WELLERS, est basée sur la précipitation élective du glutathion par le lactate de cadmium et son dosage ultérieur par l'iode. L'extraction se fait en milieu trichloracétique. Le glutathion réduit est dosé directement sur le filtrat trichloracétique. Pour doser le glutathion total, il faut, avant la précipitation par le lactate de cadmium, laisser en contact 30 minutes l'extrait trichloracétique avec une solution de cyanure de potassium qui réduit le glutathion oxydé.

### TECHNIQUES HISTOLOGIQUES

Ces études chimiques ont été complétées par des explorations histologiques, pour lesquelles Monsieur P. DESCLAUX a bien voulu nous aider d'une façon très efficace.

En ce qui concerne le tissu hépatique, le glycogène a été mis en évidence par le carmin de BEST; les acides nucléiques par la méthode de BRACHET ( fixation au Zencker); les lipides ont été colorés par le Soudan III.

Les surrénales et le rein ont été colorés à l'hématéine-éosine ( fixation au Bouin). Pour le pancréas, la méthode de GOMORI modifiée par CORNELIS a été employée; elle utilise la phloxine qui met en

...../.....



### CHAPITRE III

=====

#### EXPOSE DETAILLE DES RESULTATS

Le but de nos recherches, étant avant tout d'étudier le syndrome humoral de l'intoxication phalloïdienne, nous avons examiné les effets du poison sur des animaux pour lesquels la dose inoculée fut mortelle et sur d'autres pour lesquels l'injection de toxine n'a pas entraîné la mort. Nous exposerons successivement dans ce chapitre les résultats biochimiques et les résultats histologiques.

#### A. RESULTATS BIOCHIMIQUES

Nous avons classé les résultats des expériences biochimiques en trois groupes correspondant respectivement à une évolution vers la mort rapide, vers la mort lente ou aboutissant à la survie.

Nous examinerons, d'une façon presque systématique, ce que deviennent la glycémie, l'indice chronique résiduel, le glycogène hépatique et musculaire, l'urémie, la réserve alcaline, le chlore plasmatique et globulaire, la cholestérolémie et le glutathion du sang et des tissus.

...../.....

## I. EXAMEN DES ANIMAUX AYANT PRESENTE UNE MORT RAPIDE

### 1. Glycémie:

Vingt lapins sont morts rapidement, succombant dans un délai compris entre 19 heures et 64 heures après l'injection de poison phalloïdique.

L'examen des tableaux montre que, chez ces animaux, l'hypoglycémie constitue un phénomène constant: 13 animaux sur 20 ont présenté de l'hypoglycémie, 7 autres lapins sont morts la nuit et nous n'avons pu vérifier leur taux de glucose sanguin. La chute de la glycémie est en général l'indice qui fait présager la mort.

De plus, huit lapins ont également été examinés du point de vue de la glycémie, et d'elle seule, et chez eux le sang a été prélevé plusieurs fois par jour pour suivre les variations du glucose en fonction du temps.

L'hypoglycémie s'est chaque fois manifestée objectivement par des convulsions caractéristiques ( mouvement de pédale des pattes, sursauts brusques, bonds désordonnés, la plus légère excitation ou même le simple toucher déterminant des secousses musculaires, des convulsions généralisées). En général, l'animal meurt en contracture.

Nos tableaux nous apprennent que la baisse de la glycémie est tardive. Quelques heures avant la mort, on note une

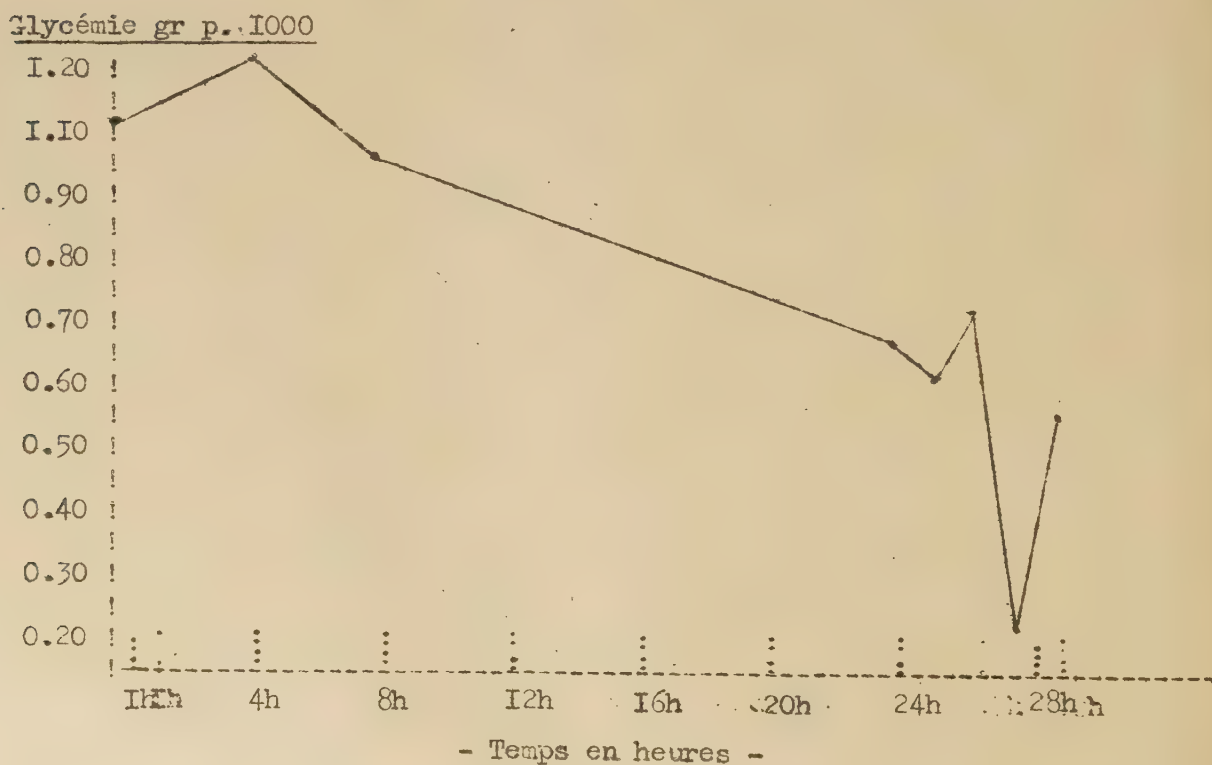
...../.....

forte diminution qui peut aller de 0,63 gr à 0,20 gr pour 1000.

Cette chute du taux du glucose sanguin n'apparaît jamais au début de l'intoxication, période pendant laquelle l'animal paraît normal elle s'installe brusquement et précède l'apparition des accidents. Elle n'a jamais été accompagnée de glycosurie.

L'hypoglycémie s'est donc manifestée chez chacun des 21 lapins pour lesquels elle a pu être mesurée lors de la mort et dont 13 sont considérés au premier alinéa de ce paragraphe tandis que 8 font l'objet du deuxième.

Dans plusieurs cas, la glycémie après être tombée à un taux très faible, a subi une légère remontée, immédiatement suivie de mort, ainsi que le montre le graphique ci-dessous .



## 2. Indice chromique résiduel:

L'indice chromique résiduel, sur lequel M. POLONOVSKI et L. CUVELIER ont attiré l'attention, s'est montré plus élevé chez nos lapins intoxiqués.

Chez l'animal normal la moyenne s'élève à 1,00; les valeurs minimum et maximum sont respectivement de 0,60, et de 1,50.

Dans la majorité des cas ( 15 fois sur 20 ), après l'injection, l'indice chromique résiduel a augmenté et quelquefois même doublé ( 5 fois sur 20 : lapins numéros 34, 93, 49, 18, 62 ) ou triplé ( 4 fois sur 20 : lapins numéros 25, 56, 73, 22 ).

## 3. Glycogène:

Les dosages du glycogène hépatique n'ont été effectués que sur 8 lapins, et ceux du glycogène musculaire sur 6 lapins. Chez tous les animaux, le glycogène a disparu presque complètement dans le foie. Par contre, le muscle en a conservé une bonne partie; il existe cependant deux cas ( expériences numéros 56 et 74 ) où le glycogène musculaire obtenu a été très faible.

La disparition presque totale du glycogène hépatique constitue donc, comme l'hypoglycémie, un phénomène constant. La disparition du glycogène musculaire est beaucoup moins prononcée.

## 4. Urémie:

Sur vingt lapins, 5 ont accusé une hausse importante de l'urée sanguine ( lapins numéros 56, 49, 22, 45, 64 ), 3 une légère

...../.....

augmentation ( lapins numéros 73,34,23); les autres sont restés normaux. Les chiffres indiquent donc que l'urémie est un phénomène inconstant, puisque la minorité des animaux, 8 sur 20 seulement, ont présenté une surcharge de l'urée sanguine. Il est probable, comme nous le verrons plus loin, que pour se manifester l'urémie demande un certain temps de latence.

#### 5. Réserve alcaline:

Dix lapins sur dix neuf et non sur vingt ( car les dosages n'ont pu être effectués sur le n° 25) ont présenté dès le lendemain de l'injection une très importante baisse de la réserve alcaline allant jusqu'à 9,9 volumes de CO<sub>2</sub> pour 100. Il s'agit des animaux numéros 73, 34,67,55,93,18,74,47,22,45. Chez les lapins morts en 48 heures, la réserve alcaline est remontée à la normale le surlendemain de l'injection, jour de leur mort; il est à signaler que ces animaux, lorsque leur réserve était très basse, semblaient tout à fait normaux; et aucun symptôme ne faisait présager leur mort. Les lapins sont des animaux qui présentent une réserve alcaline très variable, aussi était-il indispensable de déterminer le pH sanguin de ces animaux pour confirmer ce résultat et s'assurer d'une réelle acidose. Le pH obtenu, dans ces cas, a toujours diminué parallèlement à la réserve alcaline.

L'acidose qui a été observée dans la moitié des cas est , par conséquent, inconstante, passagère et la mort ne peut

...../.....

lui être attribuée.

6. Chlorémie:

Dans la grande majorité des cas ( 17 fois sur 20 ), le chlore plasmatique sanguin est demeuré inchangé; des variations ont été notées chez trois animaux seulement: les lapins numéros 78 et 22, morts respectivement entre la 25ème et la 40ème heure et 43 heures après l'injection, ont présenté une légère hypochlorémie de l'ordre de 10%, le lapin n° 23, mort en 47 heures, a accusé une baisse de 20%.

Le chlore globulaire n'a pas varié dans le même sens que le chlore plasmatique. On note une légère chute du chlore globulaire chez quatre lapins ( numéros 56,78,47,23 ) et par contre une augmentation de l'ordre de 30% environ chez les animaux numéros 34,18,74,62,21; les trois derniers ( numéros 74,62,21 ) n'ont présenté cette hyperchlorémie globulaire que le deuxième jour. Chez un seul lapin, le n° 45, le chlore globulaire s'est élevé le premier jour après l'injection et est retombé à la normale le deuxième jour.

Ainsi, chez le lapin, les modifications éventuelles du taux du chlore sanguin sont faibles, inconstantes, irréguliè-

.... ./.....

res et ne sont pas dans le même sens suivant qu'il s'agit du chlore globulaire ou du chlore plasmatique. Il en résulte un rapport érythroplasmatique très variable.

7. Cholestérol sanguin:

La cholestérolémie est en général restée stable dans le cas de mort rapide. Seuls quatre lapins ( numéros 56,18,65,22) ont présenté une hypercholestérolémie. Ce phénomène ne semble pas devoir se manifester immédiatement après l'injection.

8. Glutathion:                    a) sanguin

Le glutathion sanguin aurait tendance à augmenter. Dans la moitié des cas environ ( II fois sur 20) le taux n'a pas changé. Chez les animaux qui sont morts le premier jour après l'injection, nous avons noté une nette augmentation du glutathion, de l'ordre de 50 à 60%; ces cas correspondent aux lapins numéros 73,34,55,18. Parmi les animaux qui ont survécu 48 heures, le taux du glutathion dans le sang des lapins 62 et 65 a augmenté de 20% environ, et seulement le deuxième jour de survie. Le deuxième jour également, le glutathion des lapins numéros 23,21, 45 s'est accru; l'élévation a atteint 50%. Il est intéressant de remarquer que, dans le cas des lapins numéros 23 et 45, l'élévation du glutathion total ne s'est pas accompagnée d'une hausse équivalente du glutathion réduit: ce dernier est resté à son

...../.....

taux initial; l'augmentation, dans ce cas, doit donc être attribuée au glutathion oxydé.

#### b) tissulaire

Les dosages du glutathion dans les tissus ont été effectués sur le foie, le rein, le muscle et le poumon.

Huit lapins seulement ont été examinés. Les résultats sont très concordants. L'examen des tableaux, dans lesquels nous avons fait figurer les chiffres de glutathion des lapins normaux, montre qu'il est indispensable d'étudier, d'une part, les tissus hépatique et musculaire des animaux et, d'autre part, les tissus rénal et pulmonaire. Il convient donc d'examiner les modifications éprouvées dans le foie et le muscle, puis dans le rein et le poumon.

#### Foie et muscle:

Nous avons noté, chez tous les animaux étudiés, une forte chute de la teneur en glutathion pour le foie et le muscle qui tombe à la moitié du taux normal.

#### Poumon et rein:

Chez les mêmes animaux, le poumon et le rein ont subi des variations qui ont été parallèles pour ces deux tissus. Chez quatre lapins (numéros 74, 21, 45, 65) les taux de glutathion

...../.....

sont restés normaux. Le lapin n° 56 a accusé seulement une légère baisse du glutathion réduit. Le glutathion réduit et le glutathion total, des numéros 73 et I, ont diminué de 20 à 30%. Un seul lapin, le n° 62, a subi une augmentation du glutathion total du rein.

En résumé:

Dans la moitié des cas, environ, II fois sur 20, le glutathion du sang n'éprouve aucun changement; s'il y a variation, c'est une augmentation. Par contre, le foie et le muscle accusent une très nette chute de glutathion ( 50% de la valeur normale). Le poumon et le rein dans la majorité des cas restent normaux; s'il y a une variation, c'est une diminution.

Comportement des lapins:

Les animaux ont toujours présenté un aspect normal. Même quelques heures avant leur mort, la plupart paraissaient semblables aux lapins qui n'avaient pas reçu d'injection. Les symptômes qui accompagnent la mort ( affaissement de la tête, paralysie du train postérieur, pattes antérieures étendues en croix) sont presque toujours apparus tardivement, précédant de peu les convulsions hypoglycémiques que nous avons signalées au paragraphe de la glycémie. Il est même arrivé qu'un lapin qui paraissait normal à midi, fut retrouvé mort à 2 heures de

...../.....

|                               | N° d'ordre du lapin | Date de la mort ou sacrifice après injection | G L U T A T H |        |         |        |
|-------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|---------------|--------|---------|--------|
|                               |                     |                                              | F O I E       |        | R E I N |        |
|                               |                     |                                              | Réduit        | Total  | Réduit  | Total  |
| Lapins<br>MORTS<br>-----      | 5 6                 | 24 heures                                    | 174,00        | 246,80 | 150,10  | 271,40 |
|                               | 7 3                 | 24 "                                         | 104,32        | 163,05 | 110,70  | 155,70 |
|                               | 7 4                 | 41 "                                         | 194,80        | 194,80 | 233,15  | 244,80 |
|                               | I                   | 42 "                                         | 176,50        | 192,55 | 108,51  | 186,80 |
|                               | 6 5                 | 42 "                                         | 283,00        | 283,00 | 250,00  | 250,00 |
|                               | 6 2                 | 46 "                                         | 211,20        | 221,40 | 175,00  | 327,50 |
|                               | 2 I                 | 48 "                                         | 142,10        | 222,45 | 207,25  | 277,50 |
|                               | 4 5                 | 49 "                                         | 285,00        | 286,00 | 226,70  | 239,80 |
| Lapins<br>SURVIVANTS<br>----- | I 7                 | 10 jours                                     | 468,65        | 532,45 | 180,15  | 227,80 |
|                               | 8 4                 | 10 "                                         | 432,80        | 444,32 | 218,30  | 218,80 |
|                               | 2                   | 10 "                                         | 348,45        | 425,50 | 137,50  | 223,80 |
|                               | 3                   | 24 "                                         | 338,30        | 441,25 | 193,14  | 328,80 |
|                               | 6 3                 | 48 "                                         | 424,15        | 540,35 | 187,70  | 312,80 |
| Lapins<br>TEMOINS<br>-----    | I 4                 | 15 prises de sang pendant 4 semaines.        | 317,30        | 354,50 | 212,90  | 220,80 |
|                               | I 5                 | 16 prises de sang pendant 4 semaines.        | 442,04        | 466,00 | 178,80  | 258,80 |
| Lapins<br>NORMAUX<br>-----    | Noir                | Aucune prise de sang.                        | 391,30        | 391,30 | 203,83  | 203,80 |
|                               | J-une               | Aucune prise de sang.                        | 500,21        | 547,53 | 228,64  | 241,80 |

( 47-A )

O N m g r . o/o

GLYCOGENE gr.o/o

| MUSCLE |        | POUMON |        | SANG   |        | Foie  | Muscle |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
| Réduit | Total  | Réduit | Total  | Réduit | Total  |       |        |
| 34,80  | 59,10  | 128,65 | 236,70 | 78,20  | 87,00  | 0,108 | 0,049  |
| 40,65  | 40,65  | 113,80 | 148,15 | 70,00  | 84,00  | 0,35  | 0,45   |
| 34,03  | 34,03  | 158,50 | 220,15 | 65,30  | 68,50  | 0,15  | 0,18   |
| 35,80  | 35,80  | 84,80  | 164,00 | 48,57  | 65,60  | 0,53  | 0,82   |
| 50,45  | 50,45  | 219,50 | 219,50 | 66,05  | 77,45  | 0,32  | -      |
| 30,00  | 39,00  | 153,65 | 195,10 | 72,00  | 72,00  | 0,388 | 0,37   |
| 30,00  | 45,15  | 150,70 | 216,00 | 79,00  | 94,00  | 0,32  | 0,40   |
| 63,80  | 63,80  | 155,20 | 183,80 | 40,15  | 110,00 | 0,00  | -      |
| 42,70  | 125,30 | 133,74 | 318,66 | 48,10  | 68,10  | 4,13  | 0,55   |
| 49,00  | 112,35 | 176,00 | 318,50 | 33,00  | 51,00  | 7,50  | 0,31   |
| 34,45  | 126,70 | 101,50 | 281,85 | 40,10  | 54,10  | 6,02  | 0,68   |
| 62,38  | 110,10 | 147,40 | 333,70 | 43,75  | 64,05  | 8,85  | 1,65   |
| 49,00  | 98,00  | 157,52 | 210,23 | 53,05  | 78,32  | 7,50  | 0,30   |
| 95,57  | 95,57  | 180,00 | 202,57 | 33,00  | 39,16  | 7,56  | 1,09   |
| 64,25  | 90,00  | 162,20 | 187,40 | 50,30  | 57,00  | 7,98  | 1,07   |
| 76,10  | 76,10  | 139,50 | 201,50 | 50,15  | 54,05  | 8,33  | 0,92   |
| 86,72  | 104,65 | 201,52 | 217,22 | 47,10  | 62,66  | -     | -      |

TABLEAU des animaux ayant présenté une mort rapide -

| Date-<br>Heure | Dose<br>tox.<br>cm.3<br>p.Kg. | N° d'<br>ordre<br>du<br>lapin | Poids<br>kg. | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/oo | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/oo | R.A.<br>vol.<br>CO 2<br>o/o | C H L O R E          |                      |                         | GLUTATHION                |                     | Cho-<br>lest.<br>gr.<br>o/oo |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------------|
|                |                               |                               |              |                             |                      |                     |                             | Plas.<br>gr.<br>o/oo | Glob.<br>gr.<br>o/oo | Rapp.<br>glob/<br>plas. | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mg.<br>o/o |                              |
| 10.7.51        |                               |                               |              |                             |                      |                     |                             |                      |                      |                         |                           |                     |                              |
| 13h.3          |                               | 2 5                           | 2,760        | 1,22                        | 1,28                 | 0,30                | -                           | 3,48                 | 1,49                 | 0,42                    | 45,00                     | 59,00               | 0,50                         |
| 14 h.          | 0,25                          |                               | -            | -                           | -                    | -                   | -                           | -                    | -                    | -                       | -                         | -                   | -                            |
| 11.7.51        |                               |                               |              |                             |                      |                     |                             |                      |                      |                         |                           |                     |                              |
| 9h.3           |                               |                               |              |                             |                      |                     |                             |                      |                      |                         |                           |                     |                              |
| 9h50           |                               |                               | -            | 0,48                        | 3,96                 | 0,48                | -                           | 3,55                 | -                    | -                       | 53,00                     | 60,00               | 0,36                         |

OBSERVATIONS / : Lapin mort à 9h.50, le 11.7.1951, 19 h. après l'injection.

|         |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
|---------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|
| 20.6.51 |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 14h.    |      | 5 6 | 2,030 | 1,20 | 1,50 | 0,32 | -    | 3,62 | 1,91 | 0,53 | 70,00 | 92,00 | 0,41 |
| 21.6.51 |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 14h.    |      |     | 2,060 | 1,08 | 1,56 | 0,25 | 32,8 | 3,69 | 1,95 | 0,53 | 70,80 | 85,70 | 0,45 |
| 25.6.51 |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 15h.    |      |     | 1,810 | 1,25 | 1,46 | -    | 32,8 | -    | -    | -    | 58,00 | 74,13 | 0,45 |
| 16h.3   | 0,25 |     | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |
| 26.6.51 |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 14h.    |      |     | 1,730 | 0,39 | 1,23 | 2,00 | 38,5 | 3,69 | 1,63 | 0,44 | 52,25 | 80,75 | 1,03 |
| 17h.    |      |     | -     | 0,24 | 3,18 | 1,76 | 53,8 | 3,33 | -    | -    | 78,20 | 87,00 | 1,19 |

OBSERVATIONS / : Lapin mort à 17h., le 26.6.51, 24 h. après l'injection.

|          |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
|----------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|
| 17.10.51 |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 14h.     |      | 7 3 | 2,340 | 1,12 | 1,26 | 0,17 | 33,8 | 3,12 | 1,71 | 0,55 | 35,75 | 47,00 | 0,45 |
| 2.10.51  |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 14h.     |      |     | 2,380 | 1,01 | 1,53 | 0,22 | 21,4 | 3,55 | 2,00 | 0,56 | 43,50 | 56,30 | 0,41 |
| 16h.     | 0,20 |     | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |
| 3.10.51  |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 15h.     |      |     |       | 0,61 |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 16h.     |      |     | 2,260 | 0,63 | 4,26 | 0,58 | 17,6 | 3,16 | 1,86 | 0,58 | 70,00 | 84,00 | 0,34 |

OBSERVATIONS / : Lapin mourant sacrifié à 16 heures, le 23 Octobre 1951  
24 heures après l'injection.

-----

.../...



| Date-<br>Heure | Dose<br>tox.<br>cm.3<br>p.Kg | N° d'<br>ordre<br>du<br>lapin | Poids<br>kg. | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/oo | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/oo | R.A.<br>vol.<br>CO 2<br>o/o | C H L O R E         |                      |                       | GLUTATHION                |                     | Cho-<br>lest<br>gr.<br>o/oo |
|----------------|------------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------------|
|                |                              |                               |              |                             |                      |                     |                             | Plas<br>gr.<br>o/oo | Glob.<br>gr.<br>o/oo | Rapp<br>glob/<br>plas | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mg.<br>o/o |                             |
| 3I.5.5I        |                              |                               |              |                             |                      |                     |                             |                     |                      |                       |                           |                     |                             |
| I4h.           |                              | 3 4                           | 2,900        | -                           | -                    | -                   | -                           | -                   | -                    | -                     | 40,00                     | 79,80               | -                           |
| I.6.5I         |                              |                               |              |                             |                      |                     |                             |                     |                      |                       |                           |                     |                             |
| I3h.3          |                              |                               | 2,920        | I,IO                        | I,04                 | 0,27                | 46,2                        | 3,48                | I,63                 | 0,46                  | 33,00                     | 66,35               | 0,43                        |
| 4.6.5I         |                              |                               |              |                             |                      |                     |                             |                     |                      |                       |                           |                     |                             |
| I4h.           |                              |                               | 2,700        | I,24                        | I,22                 | 0,36                | 50,0                        | 3,55                | I,77                 | 0,50                  | 47,68                     | 69,07               | 0,50                        |
| I6h.3          | 0,35                         |                               | -            | -                           | -                    | -                   | -                           | -                   | -                    | -                     | -                         | -                   | -                           |
| 5.6.5I         |                              |                               |              |                             |                      |                     |                             |                     |                      |                       |                           |                     |                             |
| I4 h.          |                              |                               | 2,560        | 0,55                        | 2,14                 | 0,6I                | I4,7                        | 3,62                | I,99                 | 0,55                  | 8I,40                     | 98,00               | 0,58                        |

OBSERVATIONS / : Lapin mort à I8 h., le 5.6.5I, 25 h. après l'injection.

|         |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
|---------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|
| 3.I0.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I5h.    |      | 6 7 | 2,880 | 0,93 | I,02 | 0,22 | 39,5 | 3,48 | I,68 | 0,48 | 47,35 | 54,60 | 0,20 |
| 8.I0.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.    |      |     | 2,950 | I,IO | 0,9I | 0,23 | 36,6 | 3,44 | I,77 | 0,5I | 55,20 | 55,20 | 0,26 |
| I7h.3   | 0,20 |     | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |
| 9.I0.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.3   |      |     | 2,950 | 0,82 | I,66 | 0,23 | I4,7 | 3,30 | I,74 | 0,52 | 53,70 | 57,80 | 0,27 |

OBSERVATIONS / : Lapin mort dans la 2ème nuit qui a suivi l'injection, 25 à 40 heures après l'inoculation .

|          |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
|----------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|
| 25.I0.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.     |      | 7 8 | 2,690 | I,20 | I,40 | 0,23 | 48,I | 3,5I | I,63 | 0,46 | 46,53 | 5I,90 | 0,27 |
| 29.I0.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.     |      |     | 2,600 | I,09 | -    | 0,38 | 58,6 | 3,44 | I,65 | 0,47 | 43,40 | 66,30 | 0,33 |
| I7h.3    | 0,20 |     | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |
| 30.I0.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I3h.3    |      |     | 2,760 | 2,08 | 2,00 | 0,I8 | 37,6 | 3,I2 | I,37 | 0,43 | 42,60 | 67,00 | 0,60 |
| I9h.     |      |     | -     | I,2I | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |

OBSERVATIONS / : Lapin mort dans la 2ème nuit qui a suivi l'injection, 25 à 40 heures après l'inoculation.

|          |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
|----------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|
| 29.II.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.     |      | 5 5 | 2,200 | I,I2 | I,32 | 0,26 | 44,3 | 3,48 | I,65 | 0,47 | 33,77 | 59,55 | 0,45 |
| 3.I2.5I  |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.     |      |     | 2,I80 | I,I9 | I,29 | 0,40 | 50,4 | 3,34 | I,66 | 0,49 | 43,00 | 59,35 | 0,50 |
| I7h.     | 0,20 |     | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |
| 4.I2.5I  |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.     |      |     | 2,080 | I,I6 | I,83 | 0,3I | 9,9  | 3,44 | I,87 | 0,54 | 6I,42 | 95,7I | 0,56 |

OBSERVATIONS / : Lapin mort dans la 2ème nuit qui a suivi l'injection, 25 à 40 heures après l'inoculation.



| Date-<br>Heure | Dose<br>tox.<br>cm.3<br>p.kg | N° d'<br>ordre<br>du<br>lapin | Poids<br>kg. | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/oo | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/oo | R.A.<br>vol.<br>CO 2<br>o/o | C H L O R E         |                      |                        | GLUTATHION                |                     | Cho-<br>lest<br>gr.<br>o/oo |
|----------------|------------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------------|
|                |                              |                               |              |                             |                      |                     |                             | Plas<br>gr.<br>o/oo | Glob.<br>gr.<br>o/oo | Rapp.<br>glob/<br>plas | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mg.<br>o/o |                             |
| 30.4.5I        |                              |                               |              |                             |                      |                     |                             |                     |                      |                        |                           |                     |                             |
| I6 h.          |                              | 9 3                           | 2,470        | I,00                        | -                    | 0,33                | 35,7                        | 3,50                | I,53                 | 0,46                   | 70,50                     | 89,00               | -                           |
| 4.5.5I         |                              |                               |              |                             |                      |                     |                             |                     |                      |                        |                           |                     |                             |
| I5 h.          |                              |                               | 2,180        | I,13                        | 0,96                 | -                   | 37,6                        | 3,51                | I,60                 | 0,45                   | 48,80                     | 64,20               | 0,54                        |
| 7.5.5I         |                              |                               |              |                             |                      |                     |                             |                     |                      |                        |                           |                     |                             |
| I5 h.          |                              |                               | 2,300        | I,16                        | -                    | 0,28                | 42,4                        | 3,40                | I,53                 | 0,47                   | 45,30                     | 97,90               | 0,46                        |
| I7 h.          | 0,25                         |                               | -            | -                           | -                    | -                   | -                           | -                   | -                    | -                      | -                         | -                   | -                           |
| 8.5.5I         |                              |                               |              |                             |                      |                     |                             |                     |                      |                        |                           |                     |                             |
| I5 h.          |                              |                               | 2,220        | 0,58                        | I,98                 | 0,25                | I5,7                        | 3,40                | -                    | -                      | 40,00                     | 83,70               | 0,48                        |

[/ OBSERVATIONS / : Lapin mort dans la 2ème nuit qui a suivi l'injection,  
27 à 40 heures après l'inoculation.

|         |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
|---------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|
| I5.6.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.    |      | 4 9 | 2,200 | I,10 | -    | 0,26 | 27,1 | 3,55 | I,83 | 0,52 | 70,00 | 87,00 | 0,28 |
| I8.6.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.    |      |     | 2,080 | I,00 | I,04 | 0,50 | 29,0 | 3,70 | I,87 | 0,50 | 61,40 | 70,00 | 0,25 |
| I8h.    | 0,30 |     | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |
| I9.6.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.    |      |     | I,980 | 0,90 | 2,30 | 0,85 | 29,0 | 3,44 | I,70 | 0,49 | 54,00 | 84,30 | 0,30 |

[/ OBSERVATIONS / : Lapin mort dans la 2ème nuit qui a suivi l'injection,  
27 à 40 heures après l'inoculation.

|         |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
|---------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|
| I5.7.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I5h.    |      | I 8 | 2,640 | I,28 | 0,65 | 0,70 | 40,4 | 3,27 | I,51 | 0,46 | 26,55 | 46,80 | 0,62 |
| I6h.    | 0,25 |     | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |
| I6.7.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.    |      |     | 2,530 | 0,75 | I,42 | 0,32 | 10,9 | 3,48 | 2,08 | 0,59 | 61,10 | 88,20 | 0,94 |
| I8h.    |      |     |       | 0,93 |      |      |      |      |      |      |       |       |      |

[/ OBSERVATIONS / : Lapin mort dans la 2ème nuit qui a suivi l'injection,  
27 à 40 heures après l'inoculation .



| Date-<br>Heure | Dose<br>tox.)<br>cm.3<br>p.Kg.) | N° d'ordre<br>du<br>lapin | Poids<br>kg. | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/oo | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/oo | R.A.)<br>vol.<br>CO.2<br>o/o | C H L O R E           |                       |                          | GLUTATHION                |                     |  | Cho-<br>lest.<br>gr.<br>o/oo |
|----------------|---------------------------------|---------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------|--|------------------------------|
|                |                                 |                           |              |                             |                      |                     |                              | Plas.)<br>gr.<br>o/oo | Glob.)<br>gr.<br>o/oo | Rapp.)<br>glob/<br>plas. | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mg.<br>o/o |  |                              |
| 3I.IO.5I       |                                 |                           |              |                             |                      |                     |                              |                       |                       |                          |                           |                     |  |                              |
| I4h.           |                                 | 7 4                       | 2,320        | I,23                        | I,49                 | 0,19                | 43,3                         | 3,33                  | I,5I                  | 0,45                     | -                         | 62,40               |  | 0,70                         |
| 2.II.5I        |                                 |                           |              |                             |                      |                     |                              |                       |                       |                          |                           |                     |  |                              |
| I4h.           |                                 |                           | 2,370        | I,27                        | I,18                 | 0,2I                | 40,4                         | 3,48                  | I,6I                  | 0,46                     | 5I,65                     | 60,34               |  | 0,62                         |
| 5.II.5I        |                                 |                           |              |                             |                      |                     |                              |                       |                       |                          |                           |                     |  |                              |
| I4h.           |                                 |                           | 2,400        | I,15                        | 0,78                 | 0,19                | 40,4                         | 3,30                  | I,56                  | 0,49                     | 46,75                     | 55,00               |  | 0,58                         |
| I5h.           | 0,20                            |                           | -            | -                           | -                    | -                   | -                            | -                     | -                     | -                        | -                         | -                   |  | -                            |
| 6.II.5I        |                                 |                           |              |                             |                      |                     |                              |                       |                       |                          |                           |                     |  |                              |
| I4h.           |                                 |                           | 2,350        | I,73                        | I,70                 | 0,2I                | I5,7                         | 3,5I                  | I,56                  | 0,44                     | 50,90                     | 69,30               |  | 0,66                         |
| I8h.3          |                                 |                           | -            | 2,50                        | -                    | -                   | -                            | -                     | -                     | -                        | -                         | -                   |  | -                            |
| 7.II.5I        |                                 |                           |              |                             |                      |                     |                              |                       |                       |                          |                           |                     |  |                              |
| 9h.            |                                 |                           | -            | 0,48                        | I,86                 | 0,28                | 2I,4                         | 3,65                  | 2,10                  | 0,57                     | 65,30                     | 68,50               |  | 0,53                         |

OBSERVATIONS / : Lapin mort à 9 heures, le 7.II.5I, 4Ih. après l'injection.

|          |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |  |      |
|----------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|--|------|
| I5.II.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |  |      |
| I4h.     |      | 6 5 | 2,280 | I,24 | 0,68 | 0,10 | 32,8 | 3,59 | I,95 | 0,54 | 33,73 | 54,73 |  | 0,57 |
| I6.II.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |  |      |
| I4h.     |      |     | 2,400 | I,14 | -    | 0,14 | 30,6 | 3,65 | I,9I | 0,52 | 38,63 | 67,42 |  | 0,62 |
| I9.II.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |  |      |
| I4h.     |      |     | 2,450 | I,30 | 0,48 | 0,12 | 34,7 | 3,62 | I,88 | 0,52 | 4I,10 | 6I,40 |  | -    |
| I7h.     | 0,15 |     | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     |  | -    |
| 20.II.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |  |      |
| I4h.     |      |     | 2,360 | I,17 | 0,56 | 0,14 | 28,1 | 3,58 | I,70 | 0,47 | 42,30 | 57,70 |  | 0,96 |
| 2I.II.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |  |      |
| I1h.     |      |     | -     | 0,64 | 0,65 | 0,45 | 45,3 | 3,35 | I,80 | 0,53 | 66,05 | 77,45 |  | 0,96 |

OBSERVATIONS / : Lapin sacrifié non mourant (train arrière paralysé) 42 heures après l'injection.

|         |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |  |      |
|---------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|--|------|
| 20.7.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |  |      |
| I4h.    |      | 4 7 | 2,400 | I,00 | 2,17 | 0,27 | 30,9 | 3,5I | I,70 | 0,48 | 30,50 | 55,00 |  | 0,75 |
| 23.7.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |  |      |
| I4h.    |      |     | 2,610 | I,2I | 2,09 | 0,27 | 25,2 | 3,50 | I,90 | 0,54 | 38,55 | 68,10 |  | 0,70 |
| I8h.    | 0,25 |     | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     |  | -    |
| 24.7.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |  |      |
| I4h.    |      |     | 2,510 | 0,87 | I,16 | 0,42 | I4,7 | 3,55 | I,56 | 0,44 | 39,15 | 73,25 |  | 0,47 |
| 25.7.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |  |      |
| I4h.    |      |     | -     | 0,3I | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     |  | -    |

OBSERVATIONS / : Lapin mort entre II h.30 et I4 h., le 25.7.195I, 42 h à 44 h. après l'injection.

...../..



| Date-<br>Heure | Dose (N° d'ordre)<br>tox. du p.Kg. du lapin | Poids<br>kg. | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/oo | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/oo | R.A.<br>vol.<br>CO.2<br>o/o | C H L O R E |             |               | GLUTATHION                |                     |      | Cho-<br>lest<br>gr.<br>o/oo |
|----------------|---------------------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|-------------|-------------|---------------|---------------------------|---------------------|------|-----------------------------|
|                |                                             |              |                             |                      |                     |                             | Plas.       | Glob.       | Rapp.         | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mg.<br>o/o |      |                             |
|                |                                             |              |                             |                      |                     |                             | gr.<br>o/oo | gr.<br>o/oo | Glob.<br>plas |                           |                     |      |                             |
| 5.12.51        |                                             |              |                             |                      |                     |                             |             |             |               |                           |                     |      |                             |
| I4h.           | I                                           | 2,380        | I,I7                        | -                    | 0,I4                | 4I,4                        | 3,34        | I,52        | 0,45          | 65,00                     | 80,00               | 0,28 |                             |
| 10.12.51       |                                             |              |                             |                      |                     |                             |             |             |               |                           |                     |      |                             |
| I3h.3          |                                             | 2,230        | I,08                        | I,44                 | 0,30                | 46,2                        | 3,63        | I,73        | 0,47          | 53,00                     | 57,65               | 0,26 |                             |
| I5h3           | 0,I0                                        | -            | -                           | -                    | -                   | -                           | -           | -           | -             | -                         | -                   | -    |                             |
| 11.12.51       |                                             |              |                             |                      |                     |                             |             |             |               |                           |                     |      |                             |
| I3h.           |                                             | 2,250        | 0,65                        | 0,64                 | 0,26                | 29,I                        | 3,48        | I,66        | 0,47          | 43,00                     | 67,50               | 0,3I |                             |
| 12.12.51       |                                             |              |                             |                      |                     |                             |             |             |               |                           |                     |      |                             |
| 9h3            |                                             | -            | 0,22                        | 0,83                 | 0,23                | 40,4                        | 3,4I        | I,85        | 0,54          | 48,57                     | 65,60               | 0,27 |                             |

OBSERVATIONS / : Lapin mourant, sacrifié à 9h.30, le 12.12.51, 42 heures après l'injection .

|         |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
|---------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|--|
| I3.7.51 |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
| I4h.    | 2 2  | 2,390 | I,23 | I,36 | 0,27 | 42,4 | 3,40 | I,75 | 0,5I | 54,33 | 68,90 | 0,68 |  |
| I6.7.51 |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
| I4h.    |      | 2,410 | I,30 | I,27 | 0,20 | 46,2 | 3,40 | I,6I | 0,47 | 40,00 | 65,00 | 0,57 |  |
| I7.7.51 |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
| I8h.    | 0,25 | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |  |
| I8.7.51 |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
| I3h.3   |      | 2,290 | I,5I | 2,24 | 0,22 | I4,7 | 3,34 | I,65 | 0,49 | 39,I5 | 70,20 | 0,85 |  |
| I9.7.51 |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
| I3h.    |      | -     | 0,28 |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |

OBSERVATIONS / : Lapin mort à I3h.20, le 19.7.1951, 43 heures après l'injection

|        |  |   |   |      |      |   |      |      |      |   |   |      |  |
|--------|--|---|---|------|------|---|------|------|------|---|---|------|--|
| I3h.50 |  | - | - | 3,63 | 0,8I | - | 3,05 | I,63 | 0,53 | - | - | 0,76 |  |
|--------|--|---|---|------|------|---|------|------|------|---|---|------|--|

|         |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
|---------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|--|
| 27.9.51 |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
| I4h.3   | 6 2  | 2,250 | I,I8 | 0,93 | 0,56 | 43,3 | 3,90 | I,56 | 0,40 | 49,00 | 60,00 | 0,56 |  |
| 28.9.51 |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
| I4h.    |      | 2,430 | I,36 | 0,60 | 0,40 | -    | 3,30 | I,50 | 0,45 | 44,00 | 58,60 | 0,4I |  |
| 30.9.51 |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
| I1h.3   | 0,25 | 2,330 | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |  |
| 1.10.51 |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
| I4h.    |      | 2,380 | 0,9I | I,9I | 0,3I | 30,9 | 3,20 | I,42 | 0,44 | 42,80 | 57,50 | 0,40 |  |
| 2.10.51 |      |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
| 9 h.    |      | -     | 0,5I |      |      |      |      |      |      |       |       |      |  |
| 9 h.3   |      | -     | 0,42 | 2,56 | 0,26 | 38,5 | 3,48 | I,93 | 0,55 | 72,00 | 72,00 | 0,45 |  |

OBSERVATIONS / : Lapin mourant sacrifié à 9h.30, le 2.10.1951, 46 heures après l'injection .



## - Animaux "mort rapide " -

| Date-<br>Heure | Dose<br>tox.<br>cm.3<br>p.Kg | N°d'<br>ordre<br>du<br>lapin | Poids<br>kg. | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/oo | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/oo | R.A.<br>vol.<br>CO.2<br>o/o | C H L O R E |             |               | GLUTATHION                |                     | Cho-<br>lest<br>gr.<br>o/oo |
|----------------|------------------------------|------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|-------------|-------------|---------------|---------------------------|---------------------|-----------------------------|
|                |                              |                              |              |                             |                      |                     |                             | Plas        | Glob        | Rapp          | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mg.<br>o/o |                             |
|                |                              |                              |              |                             |                      |                     |                             | gr.<br>o/oo | gr.<br>o/oo | Glob/<br>plas |                           |                     |                             |
| 23.5.51        |                              | 2 3                          |              |                             |                      |                     |                             |             |             |               |                           |                     |                             |
| h.             |                              |                              |              |                             |                      |                     |                             |             |             |               |                           |                     |                             |
| 24.5.51        |                              |                              | 2,350        | 1,22                        | 1,13                 | 0,26                | 37,6                        | 3,62        | 1,70        | 0,47          | 56,10                     | 82,50               | 0,47                        |
| 15 h.          |                              |                              | 2,420        | 1,30                        | 0,52                 | 0,34                | 36,6                        | 3,62        | 1,88        | 0,50          | 64,80                     | 72,00               | 0,55                        |
| 28.5.51        |                              |                              | 2,340        | 1,12                        | 1,01                 | 0,53                | 46,0                        | 3,48        | 1,67        | 0,48          | 49,00                     | 67,70               | 0,55                        |
| 15 h.          |                              |                              | -            | -                           | -                    | -                   | -                           | -           | -           | -             | -                         | -                   | -                           |
| 17 h.          | 0,40                         |                              | -            | -                           | -                    | -                   | -                           | -           | -           | -             | -                         | -                   | -                           |
| 29.5.51        |                              |                              |              |                             |                      |                     |                             |             |             |               |                           |                     |                             |
| 13h.3          |                              |                              | 2,380        | 1,00                        | 0,50                 | 0,50                | 32,8                        | 3,41        | 1,45        | 0,42          | 49,55                     | 70,60               | 0,60                        |
| 30.5.51        |                              |                              |              |                             |                      |                     |                             |             |             |               |                           |                     |                             |
| 14 h.          |                              |                              | 2,310        | 0,54                        | 1,78                 | 0,64                | 51,0                        | 2,80        | 1,49        | 0,53          | 62,50                     | 106,20              | 0,43                        |

OBSERVATIONS : Lapin mort à 16 heures 15, le 30.5.1951, 47 heures après l'injection .

|        |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
|--------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|
| 2.7.51 |      | 2 1 |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 15h.   |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 16 h.  | 0,25 |     | 2,300 | 1,35 | 1,45 | 0,40 | 49,0 | 3,55 | 1,60 | 0,45 | 49,25 | 66,10 | 0,48 |
| 3.7.51 |      |     | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |
| 14 h.  |      |     | 2,260 | 0,85 | 2,52 | 0,35 | 34,7 | 3,47 | 1,51 | 0,43 | 52,10 | 70,00 | 0,45 |
| 4.7.51 |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 15h.3  |      |     | 2,170 | 0,52 | 2,55 | 0,33 | 30,9 | 3,25 | 2,04 | 0,62 | 79,00 | 94,00 | 0,43 |

OBSERVATIONS : Lapin mourant sacrifié à 15 heures 30, le 4.7.1951, 48 heures après l'injection .



- Animaux " mort rapide " -

| Date-<br>Heure | Dose<br>tox.)<br>cm.3)<br>p.kg.) | N° d'<br>ordre<br>du<br>lapin) | Poids<br>kg.) | Gly-<br>cém.)<br>gr.)<br>o/oo) | Ind.)<br>chr.)<br>rés.) | Urée<br>gr.)<br>o/oo) | R.A.)<br>vol.)<br>CO.2)<br>o/o) | C H L O R E             |                         |                           | GLUTATHION                  |                       | Cho-<br>lest<br>gr.)<br>o/oo) |
|----------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------------|
|                |                                  |                                |               |                                |                         |                       |                                 | Plas.)<br>gr.)<br>o/oo) | Glob.)<br>gr.)<br>o/oo) | Rapp.)<br>Glob/<br>plas.) | Ré-<br>duit<br>mg.)<br>o/o) | Total<br>mg.)<br>o/o) |                               |
| II.6.5I        |                                  |                                |               |                                |                         |                       |                                 |                         |                         |                           |                             |                       |                               |
| I6h.           |                                  | 4 5                            | 2,010         | 1,36                           | 1,44                    | 0,45                  | 29,0                            | 3,69                    | 1,75                    | 0,47                      | 38,45                       | 76,00                 | 0,35                          |
| I8h.           | 0,30                             |                                | -             | -                              | -                       | -                     | -                               | -                       | -                       | -                         | -                           | -                     | -                             |
| I2.6.5I        |                                  |                                |               |                                |                         |                       |                                 |                         |                         |                           |                             |                       |                               |
| I4 h.          |                                  |                                | 2,010         | 0,70                           | 1,57                    | 0,75                  | 17,6                            | 3,80                    | 2,08                    | 0,54                      | 47,35                       | 70,00                 | 0,30                          |
| I3.6.5I        |                                  |                                |               |                                |                         |                       |                                 |                         |                         |                           |                             |                       |                               |
| I4 h.          |                                  |                                | 1,830         | 0,64                           | 1,40                    | 1,18                  | 32,8                            | 3,87                    | 1,68                    | 0,43                      | 40,15                       | 110,00                | 0,30                          |
| I8h.45         |                                  |                                | -             | 0,50                           |                         |                       |                                 |                         |                         |                           |                             |                       |                               |

OBSERVATIONS / : Lapin mourant, sacrifié à 19 heures, le 13.6.1951,  
49 heures après l'injection .

|          |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
|----------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|
| 8.II.5I  |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.     |      | 6 4 | 2,060 | 1,00 | 0,79 | -    | 45,3 | 3,60 | -    | -    | 50,00 | 62,80 | -    |
| 9.II.5I  |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.     |      |     | 2,510 | 1,02 | 0,77 | 0,34 | 52,8 | 3,65 | 1,80 | 0,49 | 49,82 | 52,50 | 0,45 |
| I2.II.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.     |      |     | 2,280 | 1,12 | 0,63 | 0,59 | 30,9 | 3,55 | 1,84 | 0,51 | 34,20 | 55,40 | 0,35 |
| I7h.     | 0,15 |     | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |
| I3.II.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I4h.     |      |     | 2,180 | 0,91 | 0,66 | 0,83 | 32,8 | 3,62 | 1,74 | 0,47 | 39,00 | 47,80 | 0,54 |
| I4.II.5I |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| I3h.3    |      |     | 2,100 | 0,83 | 0,47 | 1,03 | 30,9 | 3,55 | 1,80 | 0,50 | 36,00 | 48,60 | 0,55 |
| I9h.     |      |     | -     | 0,93 |      |      |      |      |      |      |       |       |      |

OBSERVATIONS / : Lapin mort dans la 3ème nuit qui a suivi l'injection,  
50 à 64 heures après l'inoculation .



l'après-midi. Sept lapins sur vingt sont morts pendant la nuit.

Nous pouvons noter après l'injection un léger amaigrissement et cependant il faut remarquer que l'alcoolature de champignon ne supprime pas l'appétit du lapin. Celui-ci mange jusqu'à l'apparition des premiers symptômes et, à l'autopsie, nous avons chaque fois constaté que l'estomac était dilaté par le bol alimentaire.

A l'autopsie également, l'aspect macroscopique du foie s'est révélé anormal. Cet organe qui, normalement, apparaît sans marbrure, ni tâches, était au contraire recouvert sur toute sa surface d'un piqueté hémorragique rougeâtre et violacé, irrégulier, contrastant fortement avec le fond jaune clair qui apparaissait par endroit.

— : — : — : — : — : — : — : — : — : — :

## II. EXAMEN DES ANIMAUX AYANT PRESENTE UNE MORT LENTE

Deux lapins sont morts en trois et quatre jours après l'injection; les résultats qui les concernent sont classés dans les tableaux que nous avons intitulés "Mort lente". Tous les efforts tentés pour accroître l'effectif de ce groupe sont restés vains.

Le premier, n° 98, est mort dans la quatrième nuit qui a suivi l'injection. Le second, n° 81, a expiré le quatrième jour. Les dosages de glutathion et de glycogène n'ont pas été effectués.

### 1. Glycémie:

Le lapin 98, étant mort pendant la nuit, le chiffre de la glycémie au moment de la mort a échappé à l'observation; nous avons cependant enregistré quelques heures avant une très légère tendance à l'hypoglycémie. Par contre, le lapin 81, mort le quatrième jour, est le seul qui fasse exception à la règle de l'hypoglycémie accompagnant la mort, que nous avons signalée dans le chapitre précédent.

### 2. Indice chromique résiduel

L'indice chromique résiduel semble augmenter très légèrement après l'injection. Il est à remarquer que de faibles variations de la glycémie sont accompagnées de faibles variations, mais en sens inverse, de l'indice chromique résiduel.

### 3. Urémie

Les deux lapins ont subi une forte augmentation du taux d'urée sanguine qui s'est manifestée le troisième jour. Le quatrième jour, l'urémie a atteint une valeur très élevée (7 à 8 fois la valeur initiale). Ce fait concorde avec les résultats obtenus dans la mort rapide. L'urémie est un phénomène tardif qui nécessite un certain temps de latence. (Graphique p. 51a)

### 4. Réserve alcaline:

Nous n'avons pas noté, comme dans les morts rapides, une importante baisse de la réserve alcaline le lendemain de l'injection. Nous avons, au contraire, enregistré, le troisième jour, une hausse de la réserve qui est revenue à la normale le quatrième jour chez le lapin n° 8I.

### 5. Chlorémie

Le chlore plasmatique et le chlore globulaire ont diminué progressivement chaque jour pour atteindre 70 à 80% de leur valeur initiale. Cette diminution a été suivie d'une légère remontée le quatrième jour pour l'expérience n° 8I. Le rapport érythroplasmatic s'est abaissé dès le lendemain de l'injection et est demeuré bas pendant les jours suivants; ce fait prouvé que les globules ont subi une modification plus accentuée que le plasma.

...../.....

En résumé:

Dans la mort lente, nous constatons une baisse progressive du chlore sanguin, pouvant atteindre 20% de la valeur initiale pour le chlore plasmatique et 30 à 35% pour le chlore globulaire. ( Graphique p. 51 a.)

6. Cholestérol sanguin

L'étude du taux du cholestérol sanguin montre que l'hypercholestérolémie est un phénomène dont l'apparition nécessite, dans certain cas, un temps de latence relativement court. L'un des animaux a accusé une augmentation le lendemain de l'injection, le second le surlendemain seulement.

7. Glutathion sanguin:

Les deux lapins ont présenté dans leur sang un taux élevé de glutathion, en particulier de glutathion oxydé dont l'accroissement était d'autant plus intense que la mort approchait. Nous avons déjà retrouvé ces données chez les lapins morts en un ou deux jours, tout au moins pour 9 sur 20 d'entre'eux.

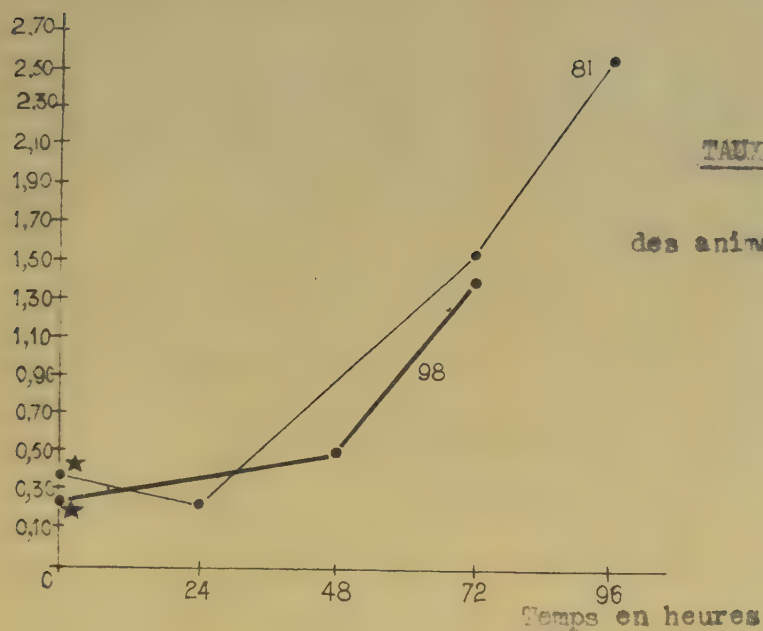
Comportement des lapins:

Leur comportement a été sensiblement le même que celui des lapins précédemment étudiés: aspect normal jusqu'au moment de la mort et baisse progressive du poids qui ne va pas

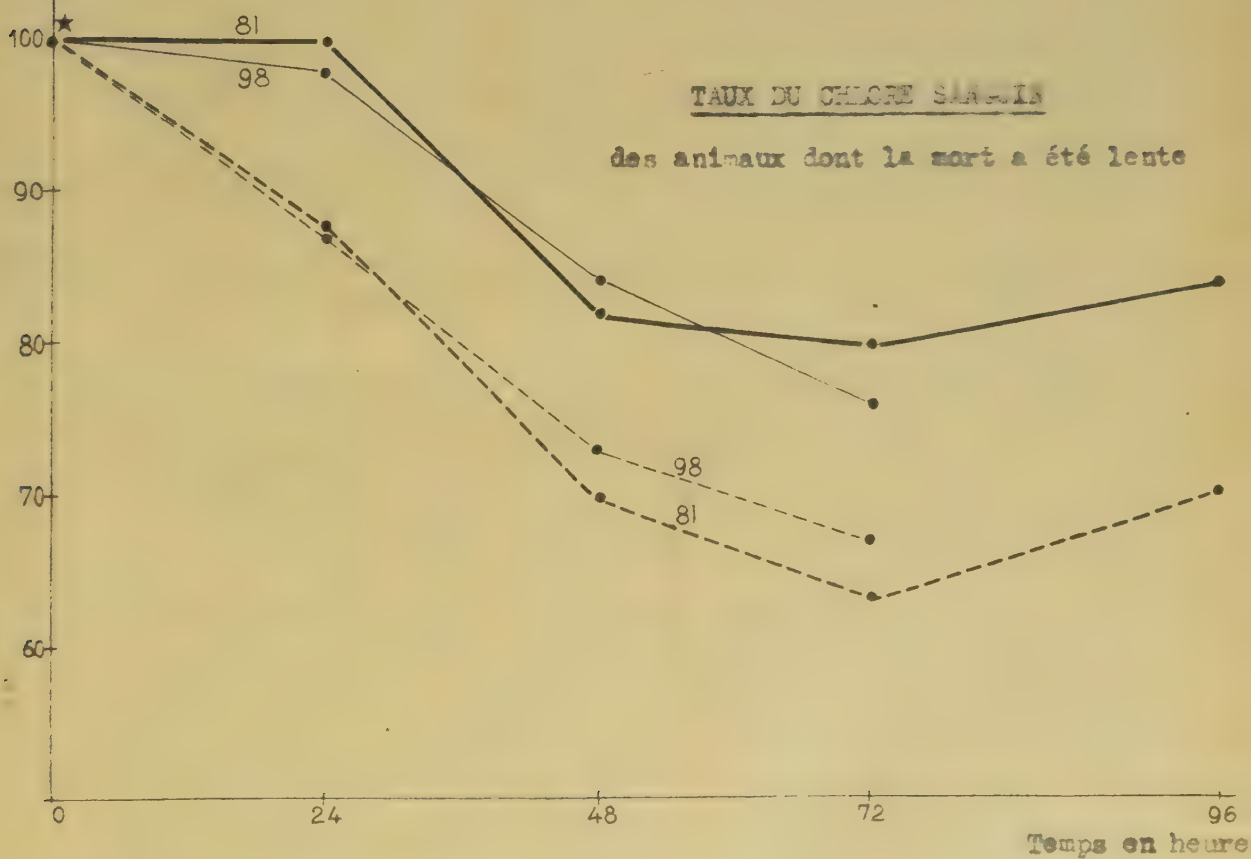
...../.....

Urée

g. p. 1.000



Pourcentage  
du taux du  
chlore



———— Chlore plasmatique  
----- Chlore globulaire

★ Injection d'alcoolature d'Amanite phalloïde.



TABLEAU des animaux ayant présenté une mort lente -

| Date-<br>Heure | Dose<br>tox.<br>cm <sup>3</sup><br>p.kg | N° d'or-<br>dre du<br>lapin | Poids<br>kg | Gly-<br>cém.<br>gr<br>o/oo | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr<br>o/oo | R.A.<br>vol.<br>CO <sub>2</sub><br>o/o | C H L O R E |             |               | GLUTATHION  |            | I<br>Cho-<br>lest<br>gr.<br>o/oo |
|----------------|-----------------------------------------|-----------------------------|-------------|----------------------------|----------------------|--------------------|----------------------------------------|-------------|-------------|---------------|-------------|------------|----------------------------------|
|                |                                         |                             |             |                            |                      |                    |                                        | Plas        | Glob.       | Rapp.         | Ré-<br>duit | Total      |                                  |
|                |                                         |                             |             |                            |                      |                    |                                        | gr.<br>o/oo | gr.<br>o/oo | glob/<br>plas | mg.<br>o/o  | mg.<br>o/o | gr.<br>o/oo                      |
| 3.4.5I         |                                         |                             |             |                            |                      |                    |                                        |             |             |               |             |            |                                  |
| I5h.           |                                         | 98                          | 2,100       | 0,90                       | -                    |                    | 42,4                                   | 3,55        | 1,90        | 0,53          | 36,00       | 43,00      | 0,60                             |
| 4.4.5I         |                                         |                             |             |                            |                      |                    |                                        |             |             |               |             |            |                                  |
| I5h.           |                                         |                             |             | 0,94                       | 1,25                 | 0,25               | 44,3                                   | 3,55        | 1,98        | 0,55          | 33,00       | 58,00      |                                  |
| 5.4.5I         |                                         |                             |             |                            |                      |                    |                                        |             |             |               |             |            |                                  |
| I5h.           |                                         |                             | 2,190       | 1,14                       | 0,80                 | 0,24               | 50,0                                   |             |             |               |             |            | 0,73                             |
| 6.4.5I         |                                         |                             |             |                            |                      |                    |                                        |             |             |               |             |            |                                  |
| I5h.           |                                         |                             |             | 1,08                       | 1,17                 |                    | 46,2                                   |             |             |               | 34,10       | 51,90      | 0,68                             |
| 9.4.5I         |                                         |                             |             |                            |                      |                    |                                        |             |             |               |             |            |                                  |
| I5h.           |                                         |                             | 2,275       | 1,10                       |                      |                    | 48,1                                   |             |             |               | 47,50       | -          | 0,78                             |
| I5h.3          | 0,25                                    | -                           |             |                            |                      |                    |                                        |             |             |               |             |            |                                  |
| 10.4.5I        |                                         |                             |             |                            |                      |                    |                                        |             |             |               |             |            |                                  |
| I5h.           |                                         |                             | 2,130       | 1,00                       |                      |                    | 40,4                                   | 3,51        | 1,70        | 0,48          | 49,00       | 61,40      | 1,30                             |
| 11.4.5I        |                                         |                             |             |                            |                      |                    |                                        |             |             |               |             |            |                                  |
| I5h.           |                                         |                             | 2,030       | 0,82                       | 1,76                 | 0,51               | 51,9                                   | 3,00        | 1,42        | 0,47          | 71,80       | 97,35      | 0,90                             |
| 12.4.5I        |                                         |                             |             |                            |                      |                    |                                        |             |             |               |             |            |                                  |
| I5h.           |                                         |                             | 2,000       | 0,83                       | 1,75                 | 1,40               | 74,8                                   | 2,70        | 1,30        | 0,48          | 56,50       | 84,75      | 1,05                             |

OBSERVATIONS / : lapin mort dans la quatrième nuit qui a suivi l'injection .

|         |      |    |       |      |      |      |       |      |      |      |       |        |      |
|---------|------|----|-------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|------|
| 12.4.5I |      |    |       |      |      |      |       |      |      |      |       |        |      |
| I5h.    |      | 81 | 2,630 | 1,30 | 1,02 | 0,37 |       |      |      |      | 42,40 | 65,00  |      |
| 13.4.5I |      |    |       |      |      |      |       |      |      |      |       |        |      |
| I5h.    |      |    |       | 1,21 |      |      | 51,9  | 3,70 | 2,00 | 0,54 |       |        | 0,58 |
| 16.4.5I |      |    |       |      |      |      |       |      |      |      |       |        |      |
| I5h.    |      |    | 2,775 | 1,25 | 0,71 | 0,32 | 51,00 | 3,41 | 1,77 | 0,52 | 51,80 | 55,00  | 0,54 |
| 17 h.   | 0,25 | -  | -     | -    | -    | -    | -     | -    | -    | -    | -     | -      | -    |
| 17.4.5I |      |    |       |      |      |      |       |      |      |      |       |        |      |
| 14h.    |      |    | 2,650 | 0,96 | 1,48 | 0,22 | 34,7  | 3,55 | 1,67 | 0,47 | 49,20 | 61,00  | 0,64 |
| 18.4.5I |      |    |       |      |      |      |       |      |      |      |       |        |      |
| I5h.    |      |    | 2,480 | 0,88 | 1,45 | -    | 56,7  | 2,94 | 1,32 | 0,44 | 62,50 | 83,35  | 0,95 |
| 19.4.5I |      |    |       |      |      |      |       |      |      |      |       |        |      |
| 14h.    |      |    | 2,450 | 1,08 | 1,47 | 1,54 | 63,3  | 2,84 | 1,20 | 0,42 | 65,90 | 81,00  | 1,71 |
| 18 h.   |      |    |       | 1,00 |      |      |       |      |      |      |       |        |      |
| 20.4.5I |      |    |       |      |      |      |       |      |      |      |       |        |      |
| 16h.    |      |    | 2,345 | 1,35 | 1,11 | 2,58 | 32,8  | 3,01 | 1,34 | 0,44 | 79,21 | 108,32 | 1,81 |

OBSERVATIONS / : lapin mort à 18 heures le quatrième jour après l'injection .



jusqu'à la cachexie, les animaux conservant leur appétit. Comme pour les lapins morts rapidement, l'autopsie montre un estomac gorgé de nourriture. Dans le cas du lapin n° 8I qui n'est pas mort pendant la nuit, nous n'avons pas constaté de convulsions hypoglycémiques. La mort a cependant été accompagnée de symptômes caractéristiques analogues à ceux qui furent décrits dans le chapitre antérieur: affaissement de la tête, paralysie du train postérieur...etc.

A l'autopsie également, le foie a présenté un aspect analogue au foie des animaux morts en 24 et 48 heures.

-----

### III. EXAMEN DES ANIMAUX SURVIVANTS

De tous les lapins injectés avec l'alcoolature d'Ananite phalloïde, sept ont survécu. Les doses toxiques ont été variables: au mois d'avril, mai, juin et juillet 1951, l'injection de 0,25 cm<sup>3</sup> d'alcoolature par kilogramme d'animal a permis d'obtenir trois survies (numéros 86, 97, 17); en octobre de la même année, avec 0,20 cm<sup>3</sup> par kilogramme, nous n'avons eu qu'un seul survivant (n° 63); au mois de novembre et de décembre, il a fallu abaisser la quantité d'alcoolature à 0,10 cm<sup>3</sup> par kilogramme pour trois survies (numéros 84, 2, 3)

Il est intéressant de remarquer que la dose létale et, à fortiori, la dose non toxique, ont été de plus en plus faibles. Ce fait doit-il être attribué à une sensibilité plus grande du lapin en automne ou au contraire au vieillissement de l'alcoolature? Nous n'avons pas encore élucidé cette question.

Les animaux ont été sacrifiés au bout d'un temps plus ou moins long qui s'échelonne de 10 à 48 jours après l'injection afin de rendre possible l'étude des taux de glutathion et de glycogène aux diverses étapes de l'expérience.

Nous avons procédé dans le courant de la première semaine de survie à une prise de sang quotidienne pour chaque lapin; à 2,3,4 ou 5 prises de sang hebdomadaires dans le courant de la deuxième semaine, suivant les lapins; à 2 ou 3 prises de sang pendant la troisième semaine; à 2 prises de sang pendant la quatrième semaine, selon

...../.....

les cas ... etc.

I. Glycémie : Le glucose sanguin est resté normal dans l'ensemble

Chez ces derniers animaux, nous n'avons jamais noté d'hypoglycémie. Un fait intéressant à signaler est l'installation chez quelques survivants d'une hyperglycémie, très faible dans les expériences numéros 84 et 86, plus importante pour le numéro 17 et très forte pour le n° 97.

Cette élévation de la glycémie apparaît tardivement 5 à 10 jours après l'inoculation du poison phalloïdique. Elle est temporaire et, dans la plupart des cas, disparaît 24 heures plus tard. Seule l'hyperglycémie du lapin 97 a été importante et durable; elle s'est manifestée le sixième jour, a atteint son maximum le dixième jour et a disparu le seizième jour; nous avons noté une seconde augmentation, temporaire cette fois, environ un mois après l'innoculation.

Donc l'hyperglycémie est tardive, passagère et inconstante.

2. Indice chromique résiduel:

L'indice chromique résiduel, comme nous l'avons déjà noté, est variable chez le lapin. Dans deux cas, animaux numéros 2 et 3, l'indice chromique résiduel a subi des modifications restant dans les limites que nous considérons comme admissibles. Dans les autres cas, nous avons enregistré une augmentation de

...../.....

l'indice chromique résiduel, légère pour les lapins numéros 17, 84, 63, assez prononcée pour les numéros 86, et 97. Cette augmentation s'est révélée, soit le lendemain de l'injection (n°17) soit plusieurs jours après (numéros 84 et 63); dans les cas 86 et 97, ce phénomène s'est manifesté plusieurs fois. Il y a eu chaque fois retour à la normale du taux de l'indice chromique résiduel.

L'élévation de l'indice chromique a été, comme pour la glycémie, passagère, inconstante et en général tardive.

### 3. Glycogène:

Les dosages de glycogène ont été effectués sur cinq animaux seulement. Le glycogène hépatique des lapins numéros 17 et 2, sacrifiés 10 jours après l'injection, a diminué, mais ces diminutions n'avaient rien de comparable avec les véritables disparitions que nous avons signalées chez les animaux ayant présenté une " Mort rapide". Le foie des autres lapins présentait une teneur normale de glycogène. Par contre, chez tous les animaux, à l'exception du n° 3, le glycogène musculaire a accusé une baisse significative.

### 4. Urémie:

L'urémie s'est révélée normale pour quatre lapins (numéros 63,17,84,2); elle a été supérieure à la normale pour

...../.....

les trois autres (n° 3, 97, 86,) atteignant pour l'un d'entre eux (n° 86) 0,77 gr pour 1000.

Les variations de l'urée sanguine se sont produites dès le lendemain de l'injection (n° 86) ou bien plusieurs jours après (numéros 3 et 97); chez ces deux derniers animaux, nous avons constaté l'existence de deux maxima qui se sont manifestés sensiblement vers le troisième et le sixième jour. Les hausses correspondantes ont été chaque fois temporaires et suivies du retour à la normale.

Les variations de l'urée sanguine qui se sont produites dans quelques cas ont ainsi été positives, passagères et d'importance moyenne.

Nous croyons devoir souligner que quatre lapins sur sept ont accusé une très légère baisse d'urée sanguine, de l'ordre de 0,15 gr pour 1000. Il s'agit des animaux 2, 3, 97 et 63.

##### 5. Réserve alcaline:

La réserve alcaline a subi dans quelques cas des variations passagères qui ont toutes été des diminutions, de l'ordre de 20 à 16 volumes de CO<sub>2</sub> pour 100. Ces chutes de réserve se sont produites, soit le lendemain de l'inoculation, soit plusieurs jours après. Il y a donc eu, pour quelques lapins, une acidose temporaire, vite compensée.

...../.....

6. Chlorémie:

Le chlore plasmatique et globulaire s'est révélé normal pour la grande majorité des animaux. Un seul lapin, le n° 84, a accusé une baisse passagère de chlore plasmatique, une semaine après l'injection du poison phalloïdien. Le chlore globulaire a, pour sa part, subi une augmentation plusieurs jours après l'inoculation chez les animaux numéros 3 et 97, pour re-devenir normal par la suite.

Le chlore plasmatique et le chlore globulaire ont donc pas présenté de modifications caractérisées et n'ont pas varié dans le même sens comme cela s'était produit déjà dans le cas des lapins morts rapidement après l'injection. Le rapport érythroplasmatique a donc subi quelques augmentations. Les variations du taux du chlore sanguin sont donc faibles, inconstantes, irrégulières.

7. Cholestérol sanguin:

Tous les animaux qui ont survécu à l'inoculation de l'alcoolature d'Amanite ont présenté une hypercholestérolémie dès le lendemain ou le surlendemain de l'injection. Cette augmentation du taux de cholestérol dans le sang a été progressive et rapide jusqu'à atteindre un maximum différent suivant les cas. Le retour à la normale, en général assez brusque, s'est produit à des instants variant de 10 à 30 jours après l'injection.

( Gr. p. 63 a )

...../.....

Chez deux lapins. ( numéros 3 et 63), l'hypercholestérolémie a été peu prononcée.

Nous nous proposons d'envisager, dans la discussion, l'influence des saignées sur le taux du cholestérol dans le sang.

Il est à noter que, toutes les fois que les courbes représentant les variations du taux du cholestérol en fonction du temps ont présenté un maximum, les courbes représentant le poids des lapins ont montré des minima correspondant sensiblement aux mêmes valeurs du temps. Il apparait ainsi une relation étroite entre ces deux phénomènes: à chaque augmentation de cholestérol correspond une diminution de poids et inversement.

Les lapins numéros 3 et 63, pour lesquels l'hypercholestérolémie a été peu marquée, n'ont pas présenté de chute de poids.

#### 8. Glutathion:                    a) sanguin

Nous avons noté quelques modifications du taux du glutathion. Dans trois cas ( numéros 17, 84, 2) il y a eu une diminution du glutathion réduit qui a duré plusieurs jours.

Cette diminution pourrait du reste être attribuée à une diminution des globules rouges dans le sang de ces animaux qui ont été saignés assez abondamment et quotidiennement. Deux animaux ( numéros 86 et 63) ont eu un taux de glutathion, total et réduit, plus élevé mais ce phénomène a été temporaire.

...../.....

Dans l'ensemble, le glutathion sanguin est resté inchangé.

b) tissulaire

Le glutathion a été dosé dans le foie, le rein, le muscle, le poulmon, de cinq lapins. Il s'agit des numéros I7,84 et 2, sacrifiés 10 jours après l'injection, du n° 3 sacrifié 24 jours après l'injection et du n° 63 sacrifié 48 jours après l'injection. Les modifications qui se sont produites ont été plus marquées pour le muscle que pour le foie et pour le poulmon que pour le rein, contrairement à ce qui avait été constaté dans le cas de la "mort rapide": aussi est-il préférable d'examiner séparément ce que devient le glutathion réduit et le glutathion total dans chacun de ces organes. (Tableau p. 47 A)

Foie:

Le taux de glutathion s'est révélé normal. Toutefois, chez les animaux numéros 2,3,63, une partie du glutathion réduit a été oxydée, le glutathion oxydé atteignant jusqu'à 20% du glutathion total.

Muscle:

Le glutathion réduit est abaissé et égal à la moitié ou au tiers du glutathion total, ce qui revient à dire qu'une grande partie du glutathion réduit, la moitié ou les deux tiers, ont été oxydés. Le glutathion total a de son côté légèrement augmenté.

...../.....

Rein:

Le glutathion réduit a été normal, quoique un peu faible pour le lapin n° 2. Le glutathion total a augmenté considérablement dans les deux cas de survie de 24 et 48 jours.

Poumon:

Le glutathion réduit, normal dans l'ensemble, a été un peu faible pour l'expérience n°2. Le glutathion total a subi, chez quatre animaux sur cinq, une élévation telle que le glutathion oxydé est devenu sensiblement égal au glutathion réduit.

En résumé:

La concordance existant entre les variations du glutathion du foie et du muscle, d'une part, du rein et du poumon, d'autre part, est moins prononcée dans le cas des lapins survivants que dans le cas des lapins morts un ou deux jours après l'injection phalloïdienne.

Dans les deux premiers organes, foie et muscle, le glutathion total serait normal ou légèrement augmenté; le glutathion réduit serait diminué, diminution peu accusée et irrégulière pour le foie, mais au contraire importante et régulière pour le muscle. Il y a donc oxydation du glutathion réduit en glutathion oxydé.

Dans les deux derniers organes, rein et poumon, à

...../.....

l'inverse des précédents tissus, le glutathion réduit serait normal, quoique légèrement diminué dans un cas, et le glutathion total très élevé; l'augmentation est inconstante pour le rein (2 fois sur 5), plus constante pour le poumon ( 4 fois sur 5).

Comportement des animaux:

Tous les animaux survivants, à l'exception des numéros 3 et 63 dont le poids s'est maintenu, ont présenté une chute progressive de poids. C'est amaigrissement n'a jamais été jusqu'à la cachexie; il s'est amélioré; en effet, après un temps plus ou moins long, les animaux ont repris leur poids initial.

D'autre part, nous avons noté une période d'anémie qui s'est traduite par une importante diminution du volume globulaire par rapport au volume du sang total.

De plus, dans la plupart des cas, le plasma est devenu opalescent, puis totalement lactescent accusant ainsi une importante lipémie. Nous verrons que le plasma des lapins témoins, qui ont été saignés, a présenté les mêmes phénomènes.

A l'autopsie, les organes avaient conservé leur aspect normal; le foie, dans certains cas, est cependant devenu plus friable.

En comparant les différents résultats obtenus chez les animaux qui ont survécu à l'injection d'Amanite phalloïde, nous remarquons que, dans l'ensemble, les lapins numéros 2,3,63,

## TABLEAUX des animaux survivants

| Date-<br>Heure  | Dose<br>Tox.<br>cm <sup>3</sup><br>p.kg | N° d'<br>ordre<br>du<br>lapin | Poids<br>kg. | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/o | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/o | R.A.<br>vol.<br>CO 2<br>o/o | C H L O R E         |                     |                         | GLUTATHION                |                     | Cholest<br>gr.<br>o/o |
|-----------------|-----------------------------------------|-------------------------------|--------------|----------------------------|----------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|
|                 |                                         |                               |              |                            |                      |                    |                             | Flas.<br>gr.<br>o/o | Glob.<br>gr.<br>o/o | Rapp.<br>glob/<br>plas. | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mg.<br>o/o |                       |
| 2.7.5I<br>16 h. | 0,25                                    | I 7                           | 2,520        | I,52                       | 0,60                 | 0,27               | 40,4                        | 3,5I                | 2,00                | 0,56                    | 43,00                     | 57,00               | 0,46                  |
| 2.7.5I<br>13h.3 |                                         | -                             | 2,550        | I,18                       | I,18                 | 0,32               | 46,2                        | 3,4I                | I,77                | 0,52                    | 34,20                     | 58,10               | 0,45                  |
| 16h.3           |                                         |                               | -            | -                          | -                    | -                  | -                           | -                   | -                   | -                       | -                         | -                   | -                     |
| 2.7.5I<br>13h.  |                                         |                               | 2,470        | 0,88                       | 2,08                 | 0,22               | 17,6                        | 3,76                | I,9I                | 0,50                    | 38,10                     | 61,00               | 0,50                  |
| 2.7.5I<br>14 h. |                                         |                               | 2,320        | 0,94                       | I,75                 | 0,40               | 24,2                        | 3,73                | I,84                | 0,49                    | 28,00                     | 54,00               | I,02                  |
| 2.7.5I<br>13h.3 |                                         |                               | 2,340        | I,33                       | I,73                 | 0,43               | 25,2                        | 3,59                | I,77                | 0,49                    | 22,00                     | 63,50               | I,16                  |
| 2.7.5I<br>14h.  |                                         |                               | 2,210        | I,30                       | I,39                 | 0,43               | 31,9                        | 3,76                | 2,00                | 0,53                    | 26,54                     | 48,70               | I,54                  |
| 2.7.5I<br>18h.3 |                                         |                               | 2,380        | I,29                       | I,29                 | 0,40               | 24,2                        | 3,48                | I,92                | 0,55                    | 22,45                     | 64,40               | I,20                  |
| 2.7.5I<br>13h.3 |                                         |                               | 2,410        | I,07                       | 0,98                 | 0,27               | 42,4                        | 3,44                | I,70                | 0,49                    | 29,70                     | 54,10               | 0,86                  |
| 2.7.5I<br>13h.3 |                                         |                               | 2,370        | I,85                       | I,14                 | 0,33               | 21,4                        | 3,4I                | 2,06                | 0,60                    | 31,70                     | 64,50               | I,01                  |
| 2.7.5I<br>14h.  |                                         |                               | 2,390        | I,35                       | 0,46                 | 0,33               | 37,6                        | 3,48                | I,63                | 0,47                    | 21,45                     | 50,00               | 0,83                  |
| 2.7.5I<br>16h.  |                                         |                               | 2,350        | I,08                       | 0,43                 | 0,20               | 40,4                        | 3,4I                | I,97                | 0,57                    | 48,10                     | 68,10               | 0,96                  |

**OBSERVATIONS** / : Lapin sacrifié à 16 heures le 26.7.1951, 10 jours après l'injection -

|                 |      |     |       |      |      |      |       |      |      |      |       |       |      |
|-----------------|------|-----|-------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-------|------|
| 2.11.5I<br>14h. | 0,10 | 8 4 | 2,170 | I,00 | I,17 | 0,43 | 42,4  | 3,35 | I,63 | 0,48 | 41,85 | 47,70 | 0,41 |
| 2.11.5I<br>14h. |      | -   | 2,090 | I,39 | I,24 | 0,36 | 30,00 | 3,5I | I,69 | 0,48 | 25,00 | 42,12 | 0,39 |
| 17h.            |      |     | -     | -    | -    | -    | -     | -    | -    | -    | -     | -     | -    |
| 2.11.5I<br>14h. |      |     | 1,980 | I,00 | 0,98 | 0,36 | 22,3  | 3,37 | I,93 | 0,57 | 20,00 | 46,35 | 0,63 |
| 2.11.5I<br>13h. |      |     | 1,950 | I,28 | 0,86 | 0,47 | 32,8  | 3,16 | I,54 | 0,48 | 23,50 | 37,00 | 0,87 |
| 2.11.5I<br>15h. |      |     | 1,950 | I,42 | 0,53 | 0,36 | 16,6  | 3,44 | I,95 | 0,56 | 24,20 | 54,75 | I,35 |
| 2.11.5I<br>13h. |      |     | 1,940 | I,45 | 2,32 | 0,27 | 21,4  | 3,26 | I,81 | 0,55 | 25,65 | 40,60 | I,35 |
| 2.12.5I<br>10h. |      |     | 1,960 | I,54 | I,08 | 0,30 | 29,0  | 3,19 | I,42 | 0,44 | 21,10 | 32,00 | I,30 |
| 2.12.5I<br>13h. |      |     | 1,880 | I,26 | I,20 | 0,45 | 29,0  | 2,95 | I,64 | 0,55 | 29,50 | 40,00 | I,60 |
| 2.12.5I<br>15h. |      |     | 1,740 | I,34 | 0,72 | 0,49 | 30,9  | 3,37 | I,56 | 0,46 | 33,00 | 51,00 | 2,37 |

**OBSERVATIONS** / : Lapin sacrifié à 15h. le 6.12.51-10 jours après l'injection.



| Date-<br>Heure | Dose<br>tox.<br>cm 3<br>p.kg | N° d'<br>ordre<br>du<br>lapin | Poids<br>kg | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/o | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/o | R.A.<br>vol.<br>CO 2<br>o/o | C H L O R E        |                    |                         | GLUTATHION                |                     | Ché-<br>lest.<br>gr.<br>o/o |
|----------------|------------------------------|-------------------------------|-------------|----------------------------|----------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------------|
|                |                              |                               |             |                            |                      |                    |                             | Plas<br>gr.<br>o/o | Glob<br>gr.<br>o/o | Rapp.<br>glob/<br>plas. | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mg.<br>o/o |                             |
| 5.12.51        |                              | 2                             |             |                            |                      |                    |                             |                    |                    |                         |                           |                     |                             |
| 13h.           |                              |                               | 2,590       | I,06                       | -                    | 0,22               | 36,6                        | 3,34               | I,69               | 0,50                    | 42,80                     | 63,70               | 0,35                        |
| 10.12.51       |                              |                               |             |                            |                      |                    |                             |                    |                    |                         |                           |                     |                             |
| 14h.           |                              |                               | 2,430       | 0,90                       | 0,42                 | 0,40               | 41,4                        | 3,44               | I,81               | 0,52                    | 40,38                     | 74,40               | 0,53                        |
| 15h.3          | 0,10                         |                               | -           | -                          | -                    | -                  | -                           | -                  | -                  | -                       | -                         | -                   | -                           |
| 11.12.51       |                              |                               |             |                            |                      |                    |                             |                    |                    |                         |                           |                     |                             |
| 14h.           |                              |                               | 2,400       | 0,81                       | 0,54                 | 0,55               | 48,1                        | 3,51               | I,70               | 0,48                    | 31,00                     | 53,55               | 0,59                        |
| 12.12.51       |                              |                               |             |                            |                      |                    |                             |                    |                    |                         |                           |                     |                             |
| 12h.           |                              |                               | 2,300       | 0,90                       | 0,92                 | 0,55               | 48,1                        | 3,37               | I,58               | 0,46                    | 17,00                     | 45,15               | 0,67                        |
| 13.12.51       |                              |                               |             |                            |                      |                    |                             |                    |                    |                         |                           |                     |                             |
| 14h.           |                              |                               | 2,280       | I,13                       | 0,37                 | 0,55               | 33,8                        | 3,70               | I,93               | 0,52                    | 41,30                     | 61,80               | I,12                        |
| 14.12.51       |                              |                               |             |                            |                      |                    |                             |                    |                    |                         |                           |                     |                             |
| 13h.           |                              |                               | 2,300       | I,05                       | 0,85                 | 0,30               | 38,3                        | 3,62               | -                  | -                       | 38,30                     | 51,70               | 0,94                        |
| 15.12.51       |                              |                               |             |                            |                      |                    |                             |                    |                    |                         |                           |                     |                             |
| 14h.           |                              |                               | 2,290       | I,11                       | 0,53                 | 0,17               | 47,1                        | 3,48               | I,85               | 0,53                    | 22,55                     | 52,40               | I,32                        |
| 17.12.51       |                              |                               |             |                            |                      |                    |                             |                    |                    |                         |                           |                     |                             |
| 13h.           |                              |                               | 2,380       | 0,99                       | 0,50                 | 0,21               | 45,3                        | 3,65               | I,91               | 0,52                    | 42,35                     | 61,00               | 0,75                        |
| 19.12.51       |                              |                               |             |                            |                      |                    |                             |                    |                    |                         |                           |                     |                             |
| 13h.           |                              |                               | 2,420       | I,22                       | I,00                 | 0,18               | 40,0                        | 3,65               | I,96               | 0,53                    | 30,80                     | 50,43               | 0,75                        |
| 20.12.51       |                              |                               |             |                            |                      |                    |                             |                    |                    |                         |                           |                     |                             |
| 14h.           |                              |                               | 2,420       | I,14                       | 0,90                 | 0,15               | 47,1                        | 3,41               | I,85               | 0,54                    | 40,10                     | 54,10               | 0,63                        |

/ OBSERVATIONS / : Lapin sacrifié à 17h.le 20.12.51, 10 jours après l'injection.

|          |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
|----------|------|---|-------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|
| 15.12.51 |      | 3 | 2,460 | I,04 | 0,62 | 0,36 | 41,4 | 3,55 | I,74 | 0,49 | 40,00 | 71,00 | 0,36 |
| 14h.     |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 17.12.51 |      |   | 2,550 | I,03 | 0,63 | 0,23 | 46,2 | 3,70 | I,74 | 0,47 | 43,40 | 66,50 | 0,42 |
| 13h.3    |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 15 h.    | 0,10 |   | -     | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -     | -    |
| 18.12.51 |      |   | 2,540 | I,08 | 0,56 | 0,35 | 40,4 | 3,55 | I,80 | 0,50 | 40,00 | 88,00 | 0,54 |
| 14h.     |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 19.12.51 |      |   | 2,560 | I,09 | I,55 | 0,57 | 35,0 | 3,41 | I,58 | 0,46 | 28,25 | 48,55 | 0,77 |
| 14h.     |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 20.12.51 |      |   | 2,470 | I,19 | I,04 | 0,66 | 49,4 | 3,37 | I,66 | 0,49 | 26,60 | 44,30 | 0,56 |
| 13h.     |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 21.12.51 |      |   | 2,500 | I,35 | I,10 | 0,41 | 41,4 | 3,69 | I,71 | 0,46 | 30,10 | 41,30 | 0,56 |
| 13h.     |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 22.12.51 |      |   | 2,510 | I,00 | I,17 | 0,18 | 47,1 | 3,58 | 2,06 | 0,57 | 36,30 | 44,35 | 0,56 |
| 14h.     |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 24.12.51 |      |   | 2,310 | I,20 | 0,90 | 0,62 | 46,2 | 3,41 | I,91 | 0,56 | 34,50 | 38,00 | 0,62 |
| 11h.     |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 27.12.51 |      |   | 2,480 | I,26 | 0,95 | 0,15 | 48,1 | 3,58 | 2,05 | 0,57 | 30,00 | 53,18 | 0,44 |
| 14h.     |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 3.1.52   |      |   | 2,570 | I,00 | 0,67 | 0,21 | 35,7 | 3,44 | I,88 | 0,54 | 38,30 | 60,00 | 0,40 |
| 14h.     |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 7.1.52   |      |   | 2,580 | I,10 | 0,54 | 0,18 | 37,6 | 3,34 | I,75 | 0,52 | 27,40 | 48,00 | 0,30 |
| 14h.     |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 9.1.52   |      |   | 2,590 | I,18 | 0,65 | 0,15 | 38,5 | 3,62 | I,78 | 0,49 | 28,00 | 47,70 | 0,34 |
| 14h.     |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |
| 10.1.52  |      |   | 2,570 | I,19 | 0,54 | 0,26 | 39,5 | 3,51 | I,81 | 0,51 | 43,75 | 64,05 | 0,41 |
| 13h.     |      |   |       |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |

/ OBSERVATIONS / : Lapin sacrifié à 17h.le 10.1.52-24 jours après l'injection.



| Date-<br>Heure  | Dose<br>tox.<br>cm.3<br>p.kg | N° d'or-<br>dre<br>du<br>lapin | Poids<br>kg. | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/oo | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/oo | R.A.<br>vol.<br>CO 2<br>o/o | C H L O R E         |                      |                       | GLUTATHION                |                     | Cho-<br>lest<br>gr.<br>o/oo |
|-----------------|------------------------------|--------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------------|
|                 |                              |                                |              |                             |                      |                     |                             | Plas<br>gr.<br>o/oo | Glob.<br>gr.<br>o/oo | Rapp<br>glob/<br>plas | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mg.<br>o/o |                             |
| 3.4.5I<br>15h.  | 0,25                         | 8 6                            | 2,145        | 1,35                        | 1,45                 | 0,45                | 36,6                        | 3,20                | 1,60                 | 0,52                  | 43,85                     | 57,75               | 0,49                        |
| 17 h.           |                              |                                | -            | -                           | -                    | -                   | -                           | -                   | -                    | -                     | -                         | -                   | -                           |
| 4.4.5I<br>15 h. |                              |                                | 2,000        | 1,24                        | 0,35                 | 0,77                | 34,7                        | 3,40                | 1,95                 | 0,57                  | 42,70                     | 66,20               | 0,60                        |
| 5.4.5I<br>15 h. |                              |                                | 2,025        | 1,35                        | 0,70                 | 0,60                | 46,2                        | 3,40                | -                    | -                     | 45,90                     | 72,15               | 0,94                        |
| 6.4.5I<br>14 h. | 0,75                         |                                | 2,120        | 1,28                        | 0,55                 | 0,38                | 36,6                        | 3,50                | 1,94                 | 0,55                  | 41,48                     | 52,80               | 1,10                        |
| 7.4.5I<br>14 h. |                              |                                | 2,250        | 1,45                        | 1,32                 | 0,28                | 26,2                        | 3,40                | 1,91                 | 0,56                  | 44,63                     | 58,73               | 1,12                        |
| 8.4.5I<br>17 h. |                              |                                | 2,210        | 1,37                        | 1,18                 | 0,31                | 20,4                        | 3,48                | 1,81                 | 0,52                  | 35,00                     | 74,70               | 1,22                        |
| 0.4.5I<br>15 h. |                              |                                | 2,000        | 1,43                        | 3,60                 | 0,50                | 24,2                        | 3,40                | 1,77                 | 0,52                  | 47,50                     | 63,55               | 1,60                        |
| 2.5.5I<br>14h.3 |                              |                                | 2,070        | 1,55                        | 2,94                 | 0,29                | 16,6                        | 3,50                | 1,82                 | 0,52                  | 60,20                     | 87,50               | 1,30                        |
| 4.5.5I<br>14h.3 |                              |                                | 2,170        | 1,07                        | 1,58                 | 0,35                | 30,9                        | 3,26                | 1,91                 | 0,58                  | 43,70                     | 67,00               | 1,06                        |
| 7.5.5I<br>14 h. |                              |                                | 2,220        | 1,12                        | 1,13                 | 0,38                | 37,6                        | 3,37                | 1,63                 | 0,48                  | 43,25                     | 78,40               | 0,82                        |
| 9.5.5I<br>14 h. |                              |                                | 2,200        | 1,36                        | 1,20                 | 0,27                | 34,7                        | 3,50                | 1,81                 | 0,51                  | 51,60                     | 65,00               | 0,62                        |
| 1.5.5I<br>15 h. |                              |                                | 2,200        | 1,52                        | 1,23                 | 0,21                | 38,5                        | 3,44                | 1,81                 | 0,52                  | 46,43                     | 46,43               | 0,75                        |
| 7.5.5I<br>15 h. |                              |                                | 2,380        | 1,12                        | 2,50                 | 0,33                | 29,0                        | 3,27                | 1,70                 | 0,52                  | 43,30                     | 72,00               | 0,66                        |
| 2.5.5I<br>14 h. |                              |                                | 2,400        | 1,32                        | 1,50                 | 0,20                | 36,6                        | 3,44                | 1,92                 | 0,55                  | 57,70                     | 80,00               | 0,60                        |
| 17 h.           |                              |                                | -            | -                           | -                    | -                   | -                           | -                   | -                    | -                     | -                         | -                   | -                           |

OBSERVATIONS / : Mort dans la nuit du 22 Mai 1951, 30 jours après l'inoculation et quelques heures après l'administration d'une 2ème dose de poison phalloïdien .



| Date-<br>Heure   | Dose<br>tox.<br>cm.3<br>p.Kg | N° d'<br>ordre<br>du<br>lapin | Poids<br>kg. | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/oo | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/oo | R.A.<br>vol.<br>CO 2<br>o/o | C H L O R E          |                      |                         | GLUTATHION                |                     | Cho-<br>lest.<br>gr.<br>o/oo |
|------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------------|
|                  |                              |                               |              |                             |                      |                     |                             | Plas.<br>gr.<br>o/oo | Glob.<br>gr.<br>o/oo | Rapp.<br>glob/<br>plas. | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mg.<br>o/o |                              |
| II.5.5I<br>I5h.  |                              | 9 7                           | 2,480        | I,23                        | I,73                 | 0,34                | 2I,4                        | 3,48                 | I,88                 | 0,54                    | 58,20                     | 75,00               | 0,40                         |
| I5.5.5I<br>9h.3  |                              |                               | 2,510        | I,37                        | I,83                 | 0,3I                | 29,0                        | 3,30                 | I,77                 | 0,53                    | 44,00                     | 70,40               | 0,56                         |
| IIh.3            | 0,25                         |                               | -            | -                           | -                    | -                   | -                           | -                    | -                    | -                       | -                         | -                   | -                            |
| I6.5.5I<br>I3 h. |                              |                               | 2,370        | 0,8I                        | 2,I5                 | 0,45                | I5,7                        | 3,62                 | I,63                 | 0,45                    | 49,25                     | 63,60               | 0,70                         |
| I7.5.5I<br>I4 h. |                              |                               | 2,370        | I,23                        | I,98                 | 0,48                | 25,2                        | 3,48                 | I,77                 | 0,5I                    | 49,65                     | 57,65               | 0,8I                         |
| I8.5.5I<br>I3h.3 |                              |                               | 2,300        | I,35                        | I,70                 | 0,65                | 32,8                        | 3,27                 | I,74                 | 0,53                    | 40,00                     | 5I,00               | I,02                         |
| I9.5.5I<br>I7 h. |                              |                               | 2,240        | I,50                        | I,60                 | 0,30                | 46,2                        | 3,34                 | I,85                 | 0,55                    | 30,00                     | 60,00               | 0,82                         |
| 2I.5.5I<br>I4h.3 |                              |                               | 2,270        | I,70                        | I,62                 | 0,36                | 23,3                        | 3,20                 | I,88                 | 0,58                    | 44,45                     | 68,I5               | 0,78                         |
| 22.5.5I<br>I5 h. |                              |                               | 2,300        | I,64                        | 2,07                 | 0,70                | I9,5                        | 3,38                 | 2,02                 | 0,59                    | 30,80                     | 50,00               | 0,79                         |
| 23.5.5I<br>I4 h. |                              |                               | 2,I80        | 2,00                        | I,I0                 | 0,44                | 32,8                        | 3,48                 | -                    | -                       | 52,00                     | 69,30               | 0,88                         |
| 24.5.5I<br>I4 h. |                              |                               | 2,I20        | 2,2I                        | I,3I                 | 0,26                | 38,3                        | 3,73                 | I,98                 | 0,53                    | 28,80                     | 57,70               | I,0I                         |
| 25.5.5I<br>I4 h. |                              |                               | 2,030        | 2,68                        | I,94                 | 0,57                | I9,5                        | 3,87                 | 2,I6                 | 0,55                    | 48,90                     | 58,53               | I,I9                         |
| 29.5.5I<br>I4 h. |                              |                               | 2,260        | I,78                        | 2,38                 | 0,4I                | 43,3                        | 3,I6                 | I,60                 | 0,50                    | 40,00                     | 57,84               | 0,80                         |
| 3I.5.5I<br>I5 h. |                              |                               | 2,400        | I,73                        | 3,45                 | 0,26                | 27,I                        | 3,I6                 | I,60                 | 0,50                    | 37,00                     | 65,00               | 0,66                         |
| 5.6.5I<br>I4 h.  |                              |                               | 2,380        | I,52                        | I,00                 | 0,22                | 38,5                        | 3,37                 | I,75                 | 0,52                    | 34,00                     | 58,85               | 0,65                         |
| 8.6.5I<br>I4h.3  |                              |                               | 2,4I0        | I,53                        | I,22                 | 0,I3                | 39,3                        | 3,44                 | I,80                 | 0,52                    | 32,I0                     | 5I,70               | 0,49                         |
| II.6.5I<br>I5 h. |                              |                               | 2,480        | I,36                        | I,06                 | 0,26                | 36,6                        | 3,34                 | I,89                 | 0,56                    | 40,70                     | 58,80               | 0,42                         |
| I4.6.5I<br>I4 h. |                              |                               | 2,530        | I,70                        | I,49                 | 0,I3                | 40,4                        | 3,37                 | I,70                 | 0,50                    | 49,00                     | 70,00               | 0,36                         |
| I8.6.5I<br>I5 h. |                              |                               | 2,600        | I,70                        | 2,00                 | 0,27                | 34,7                        | 3,44                 | I,70                 | 0,49                    | 55,50                     | 73,50               | 0,40                         |
| 2I.6.5I<br>I5 h. |                              |                               | 2,600        | I,47                        | 2,05                 | 0,I8                | 30,0                        | 3,55                 | I,93                 | 0,54                    | 53,00                     | 69,00               | 0,35                         |

OBSERVATIONS / : Lapin sacrifié le 26 Juin I95I, 4I jours après l'inoculation.



| Date-<br>heure | Dose<br>tox.<br>cm.3<br>p.kg. | N° d'<br>ordre<br>du<br>lapin | Poids<br>kg. | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/oo | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/oo | R.A.<br>vol.<br>CO.2<br>o/o | C H L O R E          |                      |                       | GLUTATHION                |                     | Cho-<br>lest.<br>gr.<br>o/oo |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|------------------------------|
|                |                               |                               |              |                             |                      |                     |                             | Plas.<br>gr.<br>o/oo | Glob.<br>gr.<br>o/oo | Rapp<br>glob/<br>plas | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mg.<br>o/o |                              |
| 10.5I<br>14h.3 | 0,20                          | 6 3                           | 2,660        | 1,21                        | 1,01                 | 0,27                | 47,1                        | 3,51                 | 1,58                 | 0,45                  | 48,35                     | 55,80               | 0,42                         |
| 10.5I<br>14 h. |                               |                               | 2,700        | 0,93                        | 1,38                 | 0,21                | 33,8                        | 3,58                 | 1,90                 | 0,53                  | 33,25                     | 55,00               | 0,46                         |
| 16 h.          |                               |                               | -            | -                           | -                    | -                   | -                           | -                    | -                    | -                     | -                         | -                   | -                            |
| 10.5I<br>14 h. |                               |                               | 2,760        | 1,44                        | 0,84                 | 0,17                | 42,4                        | 3,40                 | 1,65                 | 0,48                  | 32,40                     | 51,50               | 0,50                         |
| 10.5I<br>14 h. |                               |                               | 2,760        | 1,16                        | 0,96                 | 0,16                | 40,4                        | 3,23                 | 1,63                 | 0,50                  | 35,20                     | 43,00               | 0,66                         |
| 10.5I<br>14 h. |                               |                               | 2,810        | 1,16                        | 1,56                 | 0,14                | 41,4                        | 3,16                 | 1,70                 | 0,53                  | 29,00                     | 52,80               | 0,74                         |
| 10.5I<br>14 h. |                               |                               | 2,660        | 1,16                        | 1,21                 | 0,23                | 37,6                        | 3,62                 | 1,68                 | 0,46                  | 30,80                     | 49,40               | 0,80                         |
| 10.5I<br>14h.3 |                               |                               | 2,730        | 1,45                        | 1,08                 | 0,30                | 40,4                        | 3,30                 | 1,52                 | 0,46                  | 42,05                     | 47,50               | 0,78                         |
| 10.5I<br>14 h. |                               |                               | 2,780        | 1,16                        | 1,71                 | 0,24                | 33,8                        | 3,66                 | 1,67                 | 0,45                  | 33,20                     | 46,53               | 0,75                         |
| 10.5I<br>14 h. |                               |                               | 2,780        | 1,23                        | 1,47                 | 0,25                | 28,1                        | 3,55                 | 1,68                 | 0,47                  | 46,10                     | 64,90               | 0,60                         |
| 10.5I<br>14h.  |                               |                               | 2,760        | 1,22                        | 2,20                 | 0,23                | 34,7                        | 3,58                 | 1,70                 | 0,47                  | 43,80                     | 52,80               | 0,44                         |
| 10.5I<br>14 h. |                               |                               | 2,860        | 1,05                        | 1,53                 | 0,37                | 26,2                        | 3,58                 | 1,77                 | 0,48                  | -                         | 61,80               | 0,52                         |
| 10.5I<br>14h.3 |                               |                               | 2,920        | 1,29                        | 1,30                 | 0,28                | 33,0                        | 3,51                 | 1,77                 | 0,50                  | 60,00                     | 92,50               | 0,52                         |
| 10.5I<br>14h.3 |                               |                               | 2,980        | 1,22                        | 1,22                 | 0,26                | 35,7                        | 3,55                 | 1,77                 | 0,50                  | 45,73                     | 59,00               | 0,55                         |
| 10.5I<br>14h.  |                               |                               | 2,930        | 1,18                        | 1,18                 | 0,24                | 26,2                        | 3,48                 | 1,86                 | 0,53                  | 46,00                     | 57,10               | 0,51                         |
| 11.5I<br>15 h. |                               |                               | 2,960        | 1,18                        | 1,68                 | 0,25                | 31,9                        | 3,23                 | 1,77                 | 0,54                  | 53,10                     | 56,65               | 0,50                         |
| 11.5I<br>14 h. |                               |                               | 3,170        | 1,03                        | 0,53                 | 0,26                | 38,5                        | 3,62                 | 1,80                 | 0,49                  | 50,24                     | 64,35               | 0,39                         |
| 11.5I<br>15 h. |                               |                               | 3,200        | 1,16                        | -                    | 0,24                | 33,8                        | 3,58                 | 1,75                 | 0,48                  | 62,90                     | 69,90               | 0,40                         |
| 11.5I<br>14h.3 |                               |                               | 3,100        | 1,04                        | 1,30                 | 0,21                | 22,3                        | 3,40                 | 1,85                 | 0,51                  | 53,05                     | 78,32               | 0,38                         |
|                |                               |                               |              |                             |                      |                     |                             |                      |                      |                       |                           |                     |                              |

OBSERVATIONS / : Lapin sacrifié à 17 heures le 27.II.1951, 48 jours après l'injection .



sont demeurés normaux, les lapins numéros 17, 84, 86 ont subi au contraire de nombreuses modifications et le lapin n° 97 a été, parmi les sept survivants, celui dont les variations ont été les plus prononcées et les plus nombreuses.

-----

### EXAMEN DES ANIMAUX TEMOINS SAIGNES

Il était raisonnable de penser que les saignées abondantes et rapprochées, effectuées sur les lapins qui ont survécu à l'inoculation de la toxine phalloïdienne étaient susceptibles d'exercer des réactions humorales qui auraient pu être imputées à tort à l'intoxication par l'Amanite phalloïde. Nous avons donc cru nécessaire de compléter la présente étude par l'examen systématique de deux lapins normaux qui ont servi de témoins vis-à-vis des survivants. Ces animaux (numéros I4 et I5) ont été soumis au même régime que les lapins d'expérience.

Nous avons adopté le même mode de prélèvement de sang, recueilli des quantités égales de sang et effectué le même nombre de prises de sang, à savoir: tous les jours de la première semaine et trois fois par semaine au cours des trois semaines suivantes.

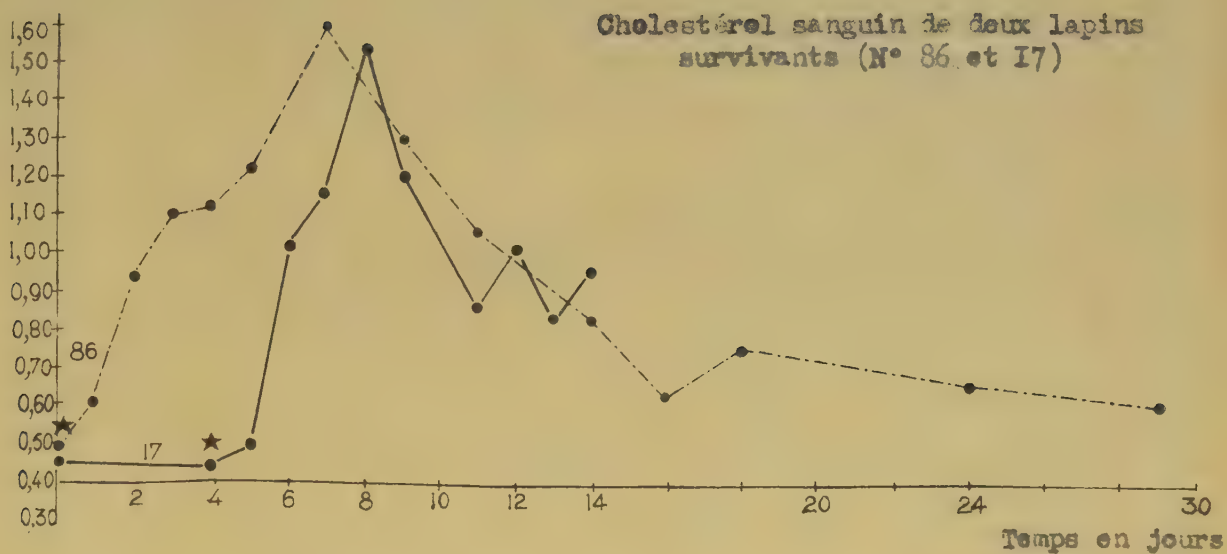
Les différents dosages sont restés, sauf en ce qui concerne le cholestérol, dans les limites de la normale. En effet, la glycémie, l'indice chromique résiduel, l'urée sanguine, la réserve alcaline, le chlore plasmatique, le chlore globulaire et le glutathion ont donné des variations admissibles. Toutefois, le glutathion sanguin a légèrement diminué à plusieurs reprises; ces baisses, comme celles qui ont été observées chez les lapins survivants, pourraient être attribuées peut-être à

...../.....

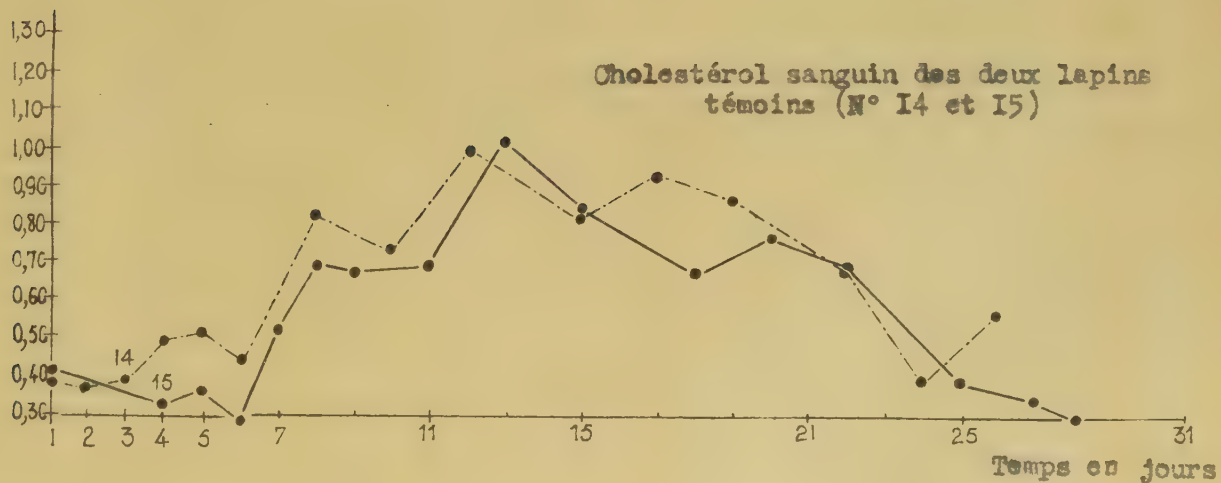
TAUX DU CHOLESTÉROL SANGUIN

de deux animaux survivants et des deux lapins témoins.

Cholestérol  
r. p. 1.000



Cholestérol  
r. p. 1.000



★ Injection d'alcoolature d'Amanite phalloïde.



(63-A)

- TABLEAU des animaux TEMOINS saignés -

| Date-<br>Heure | Dose<br>tox.<br>cm3<br>p.kg | N°d'<br>ordre<br>du<br>lapin | Poids<br>Kg | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/oo | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/oo | R.A.<br>vol.<br>CO2<br>o/o | CHLORE              |                      |                         | GLUTATHION                |                      |      | Che-<br>lest.<br>gr.<br>o/oo |
|----------------|-----------------------------|------------------------------|-------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------|------|------------------------------|
|                |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            | Plas<br>gr.<br>o/oo | Glob.<br>gr.<br>o/oo | Rapp.<br>glob/<br>plas. | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mgr.<br>o/o |      |                              |
| 14.1.52        |                             | I 4                          |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 14h.           |                             |                              | 2,310       | 1,35                        | 0,57                 | 0,36                | 44,3                       | 3,55                | 1,88                 | 0,52                    | 47,00                     | 60,90                | 0,39 |                              |
| 15.1.52        |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 14 h.          |                             |                              | 2,320       | 1,24                        | 1,22                 | 0,32                | 48,1                       | 3,48                | 1,65                 | 0,47                    | 28,30                     | 51,00                | 0,37 |                              |
| 16.1.52        |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 14 h.          |                             |                              | 2,280       | 1,20                        | 0,77                 | 0,46                | 40,1                       | 3,55                | 1,92                 | 0,54                    | 36,30                     | 54,45                | 0,39 |                              |
| 17.1.52        |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 13h.3          |                             |                              | 2,280       | 1,18                        | 1,18                 | 0,43                | 44,3                       | 3,62                | 1,80                 | 0,49                    | 31,35                     | 57,60                | 0,49 |                              |
| 18.1.52        |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 13h.3          |                             |                              | 2,280       | 1,18                        | 1,05                 | 0,36                | 42,4                       | 3,58                | 1,90                 | 0,53                    | 30,45                     | 45,75                | 0,51 |                              |
| 19.1.52        |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 10h.3          |                             |                              | 2,250       | 1,40                        | 0,76                 | 0,28                | 40,4                       | 3,58                | 1,76                 | 0,49                    | 29,15                     | 48,80                | 0,44 |                              |
| 21.1.52        |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 14 h.          |                             |                              | 2,260       | 1,49                        | 1,37                 | 0,25                | 34,7                       | 3,51                | -                    | -                       | 37,70                     | 46,55                | 0,82 |                              |
| 23.1.52        |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 13h.3          |                             |                              | 2,270       | 1,45                        | 0,82                 | 0,41                | 48,1                       | 3,58                | 1,70                 | 0,47                    | 29,25                     | 44,00                | 0,73 |                              |
| 25.1.52        |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 14 h.          |                             |                              | 2,190       | 1,17                        | 0,95                 | 0,31                | 38,5                       | 3,45                | 1,88                 | 0,54                    | 32,60                     | 59,00                | 1,00 |                              |
| 28.1.52        |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 14 h.          |                             |                              | 2,050       | 1,28                        | 0,55                 | 0,31                | 48,1                       | 3,58                | 1,79                 | 0,50                    | 26,30                     | 40,00                | 0,81 |                              |
| 30.1.52        |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 14h.           |                             |                              | 1,900       | 1,31                        | 1,00                 | 0,27                | 47,1                       | 3,44                | 1,91                 | 0,55                    | 34,41                     | 44,90                | 0,93 |                              |
| 1.2.52         |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 14 h.          |                             |                              | 1,890       | 0,89                        | 1,07                 | 0,20                | 50,0                       | 3,58                | 1,93                 | 0,54                    | 25,00                     | 36,00                | 0,87 |                              |
| 4.2.52         |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 14 h.          |                             |                              | 1,930       | 1,15                        | 0,60                 | 0,50                | 45,3                       | 3,86                | 1,99                 | 0,51                    | 25,50                     | 40,20                | 0,68 |                              |
| 6.2.52         |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 14h.3          |                             |                              | 1,930       | 1,51                        | 0,45                 | 0,35                | 30,9                       | 4,00                | 1,90                 | 0,47                    | 41,20                     | 41,20                | 0,39 |                              |
| 8.2.52         |                             |                              |             |                             |                      |                     |                            |                     |                      |                         |                           |                      |      |                              |
| 13h.3          |                             |                              | 1,940       | 1,24                        | 0,60                 | 0,40                | 36,6                       | 3,58                | 2,00                 | 0,55                    | 33,00                     | 39,16                | 0,60 |                              |

OBSERVATIONS / : Lapin sacrifié le 8.2.1952 à 18 heures -

.../...



## - suite - " TEMOINS "

| Date-<br>Heure   | Dose<br>tox.<br>cm <sup>3</sup><br>p.kg | N° d'<br>ordre<br>du<br>lapin | Poids<br>kg. | Gly-<br>cém.<br>gr.<br>o/oo | Ind.<br>chr.<br>rés. | Urée<br>gr.<br>o/oo | R.A.<br>vol.<br>CO2<br>o/o | C H L O R E          |                      |                         | GLUTATHION                |                     | Cho-<br>lest. |
|------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------|---------------|
|                  |                                         |                               |              |                             |                      |                     |                            | Plas.<br>gr.<br>o/oo | Glob.<br>gr.<br>o/oo | Rapp.<br>glob/<br>plas. | Ré-<br>duit<br>mg.<br>o/o | Total<br>mg.<br>o/o | gr.<br>o/oo   |
| I8.I.52<br>I3h.3 |                                         | I 5                           | 2,260        | I,2I                        | 0,59                 | 0,2I                | 44,3                       | 3,55                 | I,75                 | 0,49                    | 37,23                     | 50,IO               | 0,40          |
| 2I.I.52<br>I4 h. |                                         |                               | 2,150        | I,03                        | I,24                 | 0,3I                | 46,2                       | 3,62                 | I,84                 | 0,50                    | 30,00                     | 56,00               | 0,32          |
| 22.I.52<br>I3h.3 |                                         |                               | 2,180        | I,06                        | 0,84                 | 0,44                | 44,3                       | 3,62                 | I,84                 | 0,50                    | 25,23                     | 40,00               | 0,36          |
| 23.I.52<br>I4 h. |                                         |                               | 2,175        | I,28                        | 0,80                 | 0,28                | 48,1                       | 3,58                 | I,66                 | 0,46                    | 28,00                     | 39,40               | 0,28          |
| 24.I.52<br>I4 h. |                                         |                               | 2,220        | I,16                        | 0,7I                 | 0,43                | 50,7                       | 3,44                 | I,60                 | 0,46                    | 23,15                     | 38,00               | 0,52          |
| 25.I.52<br>I3h.3 |                                         |                               | 2,170        | I,19                        | 0,92                 | 0,4I                | 44,3                       | 3,72                 | I,82                 | 0,48                    | 30,00                     | 35,00               | 0,69          |
| 26.I.52<br>I3h.3 |                                         |                               | 2,050        | I,25                        | 0,60                 | 0,36                | 34,7                       | 3,55                 | I,85                 | 0,52                    | 28,65                     | 37,50               | 0,67          |
| 28.I.52<br>I4 h. |                                         |                               | 2,050        | I,12                        | 0,76                 | 0,56                | 34,7                       | 3,72                 | I,90                 | 0,5I                    | 32,90                     | 43,03               | 0,68          |
| 30.I.52<br>I4h.3 |                                         |                               | 2,000        | I,24                        | 0,72                 | 0,45                | 47,1                       | 3,87                 | I,95                 | 0,50                    | 3I,50                     | 49,00               | I,02          |
| I.2.52<br>I4 h.  |                                         |                               | 2,140        | I,28                        | 0,92                 | 0,25                | 38,5                       | 3,87                 | I,95                 | 0,50                    | 23,00                     | 33,15               | 0,84          |
| 4.2.52<br>I3h.3  |                                         |                               | 2,160        | I,03                        | 0,59                 | 0,28                | 30,9                       | 3,83                 | 2,00                 | 0,52                    | 43,70                     | 43,70               | 0,67          |
| 6.2.52<br>I4 h.  |                                         |                               | 2,220        | I,22                        | 0,40                 | 0,19                | 30,9                       | 3,59                 | 2,00                 | 0,55                    | 4I,80                     | 4I,80               | 0,77          |
| 8.2.52<br>I4 h.  |                                         |                               | 2,310        | I,07                        | 0,83                 | 0,26                | 46,2                       | 3,48                 | I,87                 | 0,53                    | 42,00                     | 54,00               | 0,69          |
| II.2.52<br>I3h.3 |                                         |                               | 2,220        | I,02                        | 0,65                 | 0,2I                | 4I,4                       | 3,58                 | I,87                 | 0,52                    | 38,80                     | 48,25               | 0,38          |
| I3.2.52<br>I3 h. |                                         |                               |              |                             |                      |                     |                            |                      |                      |                         |                           |                     | 0,33          |
| I4.2.52<br>I5 h. |                                         |                               | 2,330        | I,17                        | 0,95                 | 0,27                | 40,4                       | 3,87                 | 2,12                 | 0,55                    | 50,30                     | 57,00               | 0,28          |

/ OBSERVATIONS / : Lapin sacrifié le I4.2.1952 à I5 heures -



une diminution des globules rouges, puisque nous avons constaté une légère anémie: diminution du volume globulaire par rapport au volume du sang total recueilli.

L'augmentation du cholestérol, chez les deux lapins saignés, a été plus lente à se manifester que dans le cas des lapins survivants. Cette hypercholestérolémie, qui a été temporaire, a coïncidé, comme pour les lapins qui ont survécu à l'injection, avec une baisse du poids également temporaire. Le maximum de la courbe représentant les taux de cholestérol sanguin, et le minimum de la courbe représentant le poids de l'animal, correspondaient aux mêmes valeurs du temps.

Nous avons également noté, comme pour les survivants, une lipémie passagère se manifestant par l'opalescence, puis la lactescence du plasma.

-----

## B. RESULTATS HISTOLOGIQUES

Au point de vue histologique, une différence considérable sépare les modifications observées, d'une part, chez les animaux ayant succombé en quelques heures, et d'autre part, chez les survivants sacrifiés plusieurs jours ou plusieurs semaines après l'intoxication.

Il faut noter toutefois, à l'intérieur de ces deux catégories, des variations individuelles assez importantes.

### Foie:

- Chez les animaux qui ont présenté une intoxication suraigüe, il existe peu de différence entre les aspects histologiques des foies. L'aspect régulier des travées hépatiques a disparu, sauf en quelques points notamment au voisinage des espaces portes. A ce niveau, les cellules sont hypertrophiées avec un noyau volumineux en chromatolyse et l'on note par endroit une acidophilie du cytoplasme.

Par ailleurs, il existe des lésions encore plus intenses. On observe d'importantes altérations nucléaires. On note une forte quantité de noyaux en pycnose. D'autres présentent des altérations de la chromatine qui a presque complètement disparu ainsi que le nucléole (chromatolyse). Parfois dans des cellules dégénérées, la membrane nucléaire a disparu et il ne persiste plus que quelques fragments de chromatine agglutinés témoignant d'une caryorexie. Parfois enfin, toute trace de noyau a disparu.

La recherche des lipides par le Soudan III montre une surcharge très importante en graisse de presque toutes les cellules hépatiques sous forme de gouttelettes plus ou moins grosses et nombreuses et qui peuvent confluer. La recherche du glycogène par le Carmin de Best, par contre, montre une disparition totale.

Quant aux acides ribonucléiques, décelés par la méthode de Brachet à la pyronine vert de méthyle, ils sont naturellement absents des cellules hépatiques. Le nucléole normalement coloré en rouge, ce qui révèle sa teneur en acide ribonucléique, n'est plus visible. Le tissu conjonctif est infiltré d'éléments inflammatoires, mais il n'y a pas accroissement du collagène, ni du précollagène.

En résumé:

Il s'agit ici d'importantes altérations cellulaires avec atteinte marquée des noyaux et surcharge lipidique des cellules, disparition du glycogène et des acides ribonucléiques sans trace de sclérose.

- Déjà chez les animaux morts au cours d'une intoxication moins brutale, on observe un début de structure plus voisin de la normale dans les travées hépatiques périportales.

- Chez les animaux ayant survécu à l'intoxication, l'aspect

...../.....

histologique du foie est tout à fait différent; il persiste, autour des espaces périlobulaires, des cellules plus ou moins vidées de leur contenu, mais l'ensemble du parenchyme hépatique a repris un aspect normal.

La coloration au Soudan des graisses montre l'absence de surcharge lipidique observée précédemment. Toutefois, les cellules restent pauvres en glycogène et l'on voit seulement la présence de quelques fines gouttelettes au milieu du cytoplasme. A signaler cependant que chez deux animaux la quantité de glycogène apparaissait comparable à la normale.

#### Pancréas:

- Chez les animaux ayant présenté une intoxication aigüe, on retrouve au niveau du pancréas des altérations des cellules alpha. J. VERNE avait déjà signalé l'atteinte de ces cellules chez le rat et surtout chez le cobaye qui paraissait électivement plus sensible.

Chez les lapins intoxiqués, nous n'avons jamais observé de complète disparition des cellules alpha, comme cela a signalé chez d'autres animaux. Dans certains cas, on observe à leur niveau une réduction de la quantité des grains colorés. Le plus souvent même, le fin granulé rouge caractéristique de ces cellules disparaît pour être remplacé par des grumeaux inégaux, intensément colorés par la phloxine. Parfois enfin et beaucoup plus

rarement, nous avons vu apparaître dans la cellule un espace clair à aspect vacuolaire, certaines cellules sont même entièrement vidées bien que nous n'ayons pas observé de modifications importantes du noyau.

- Des aspects de ce type ne se retrouvent plus chez les animaux ayant survécu à l'administration du produit, les cellules alpha ont repris un aspect voisin de la normale. Toutefois la taille en est notablement plus petite et il existe souvent des noyaux en pycnose.

#### Rein

- Au niveau des reins, l'intoxication se traduit par une hypervascularisation corticale et médullaire. Surtout la corticale présente des lésions intenses des tubes contournées. On constate une dégénérescence du cytoplasme, avec parfois une vacuolisation importante à l'intérieur du cytoplasme des cellules à bordure en brosse, quelquefois l'épithélium desquame en masse à l'intérieur de certains tubes. Au niveau de la médullaire, on note par place des noyaux pycnotiques dans l'épithélium des branches des tubes en U.

- Ces modifications ne sont pratiquement plus visibles au niveau des reins des animaux survivants. On ne peut noter d'altérations manifestes de la corticale et de la médullaire.

...../.....

Glandes surrénales.

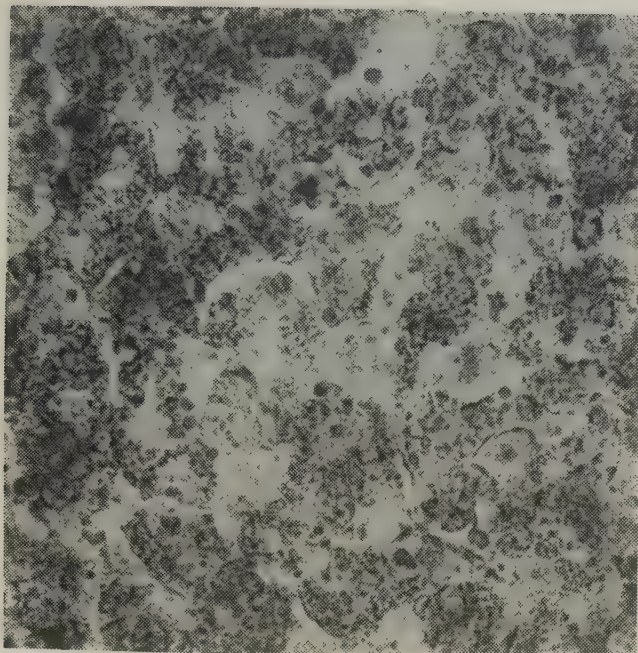
Les surrénales des animaux intoxiqués montrent des phénomènes divers suivant la gravité de l'empoisonnement.

- Au cours des intoxications suraiguës, on observe des modifications notables de la fasciculée qui devient spongiocytaire avec de très nombreux noyaux pycnotiques et des cellules dégénérées. La glomérulée présente également des cellules acidophiles avec pycnose nucléaire. D'autre part, on trouve de nombreux éléments figurés du sang.

Au niveau de la médullaire, on note également des images de pycnose nucléaire s'accompagnant de cytolyse.

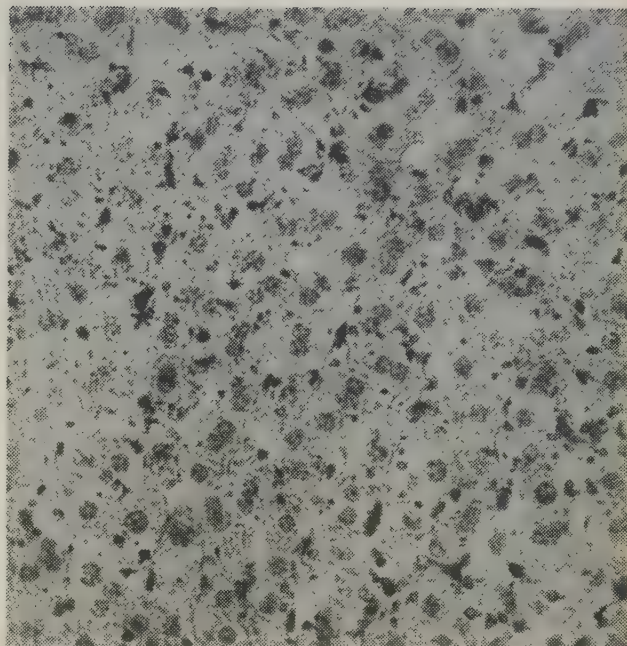
- Chez les animaux ayant survécu, ces modifications s'atténuent; au niveau de la corticale persistent quelques cellules en dégénérescence acidophiles. Surtout la glomérulée augmente notablement de volume et chez deux animaux nous avons observé des mitoses assez nombreuses dans la zone interglomérulofasciculée, phénomène déjà signalé par H. SERRE et P. CAZAL, I MODAY et A. BEAUVILLAIN.

Au niveau de la médullaire, les cellules tendent à reprendre un aspect normal bien qu'elles apparaissent comme plus petites.



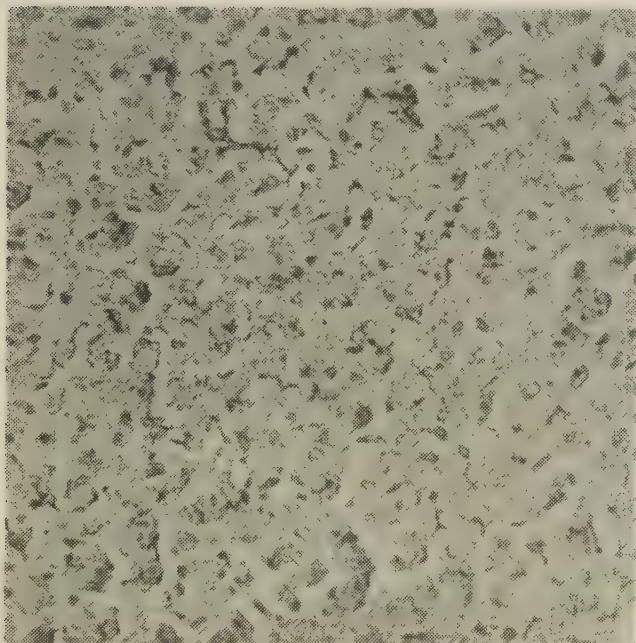
STADE AIGU DE L'INTOXICATION

FOIE : Surcharge graisseuse de cellules  
hépatiques



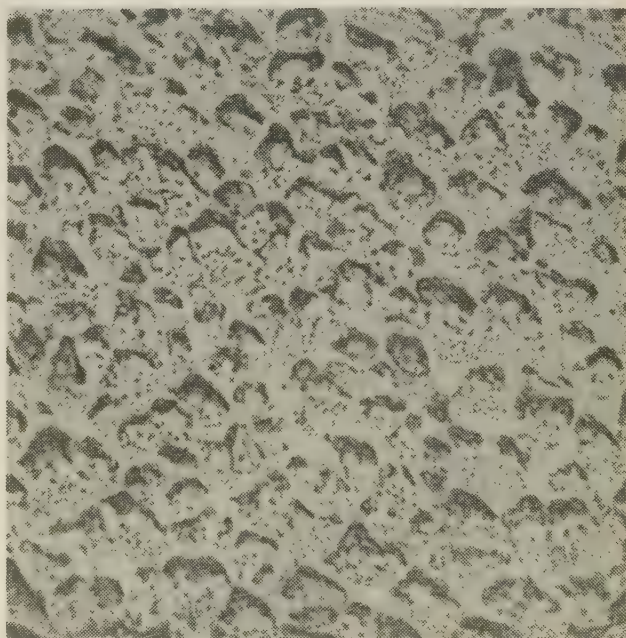
LAPINS AYANT SURVÉCU

FOIE : Disparition de la surcharge  
des graisses



STADE AIGU DE L'INTOXICATION

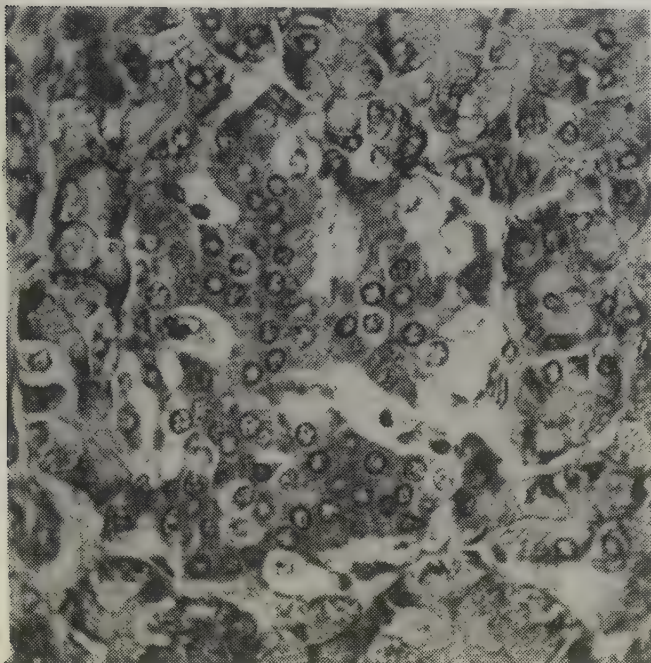
FOIE : Disparition du glycogène



LAPINS AYANT SURVÉCU

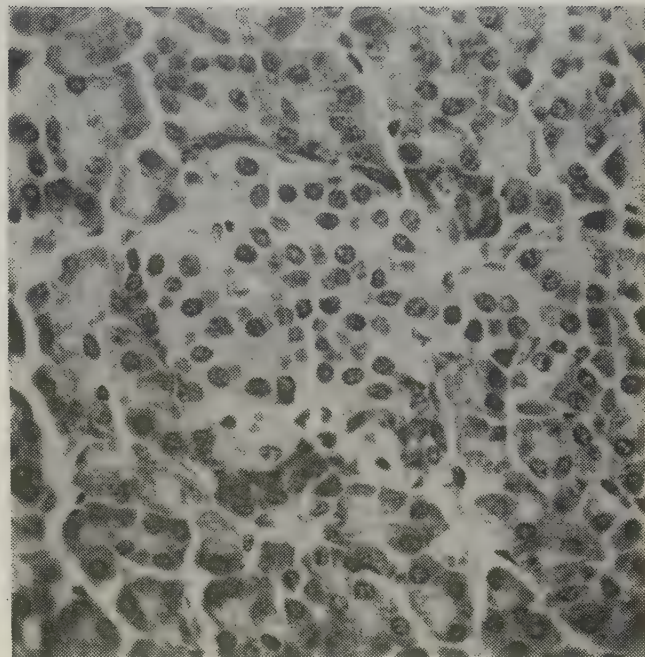
FOIE : Réapparition du glycogène





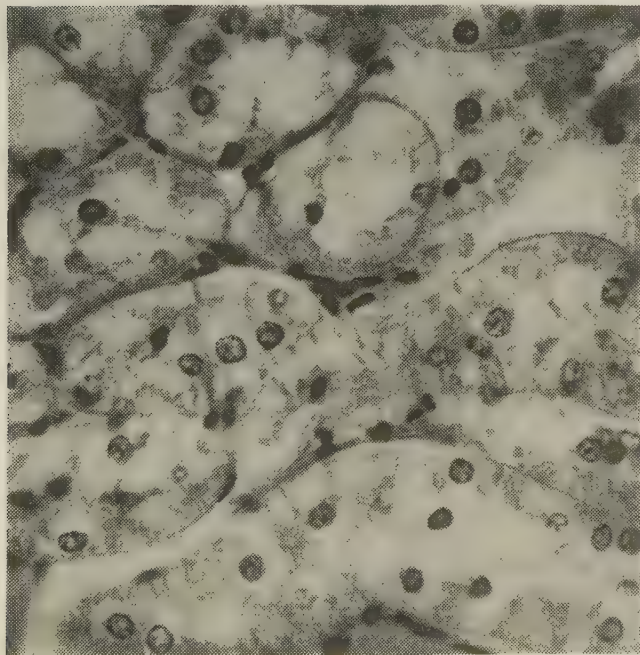
#### STADE AIGU DE L'INTOXICATION

PANCREAS : Vacuolisation des cellules alpha  
des îlots de Langerhans



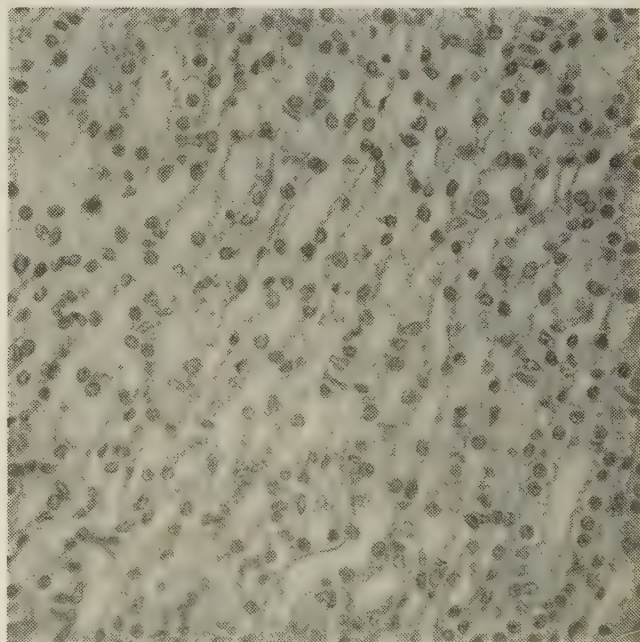
#### LAPINS AYANT SURVÉCU

PANCREAS : Cellules alpha petites  
Quelques noyaux pycnotiques des  
cellules bêta



#### STADE AIGU DE L'INTOXICATION

REIN : Disparition des bordures en brosse  
et de l'épithélium des tubes contournés.



#### STADE AIGU DE L'INTOXICATION

REIN : Altérations nucléaires de l'épithélium des  
tubes en U



## CHAPITRE IV

=====

### INTERPRETATION DE NOS RESULTATS

#### DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS DES EXPERIENCES EFFECTUEES

Nous avons vu dans l'historique de cette étude que l'Amanite phalloïde n'est pas formée d'une seule mais de plusieurs substances parmi lesquelles l' " amanitahémolysine", d'ABEL et FORD, ou " phalline" de KOBERT, thermolabile, et l'amanitatoxine" découverte par FORD, thermostable. La phalline n'étant pas responsable de l'empoisonnement humain provoqué par des champignons cuits et non crus, nous ne nous occuperons que de l'amanitatoxine à laquelle sont dûs les accidents mortels causés par ce champignon vénéneux. Dans la plupart des expériences de laboratoire, les extraits sont préparés de façon telle que l'hémolysine est, soit détruite par la chaleur ( tyndallisation, stérilisation à l'autoclave à 100° ou 120°), soit précipitée par des agents chimiques ( alcool méthylique, alcool éthylique) et séparée par filtration.

Nous avons déjà rappelé les recherches effectuées en 1937 par F. LYNEN et U. WIELAND et en 1941 par H. WIELAND et R. HALLERMAYER

...../.....

qui ont apporté des précisions concernant l'amanitatoxine.

En 1938, G. DESSY et M. FRANCIOLI avaient obtenu, par dialyse des toxines phalloïdiennes, trois fractions différentes: une hémolyse thermolabile et deux toxines, dont l'une, analogue à l'histamine, ne précipite pas par l'acide phosphotungstique, et l'autre, à action hypoglycémiant, précipite par ce même acide.

De leur côté, A. BEAUVILLAIN, Y. BOILOT et L. DRONNE, en 1942, et I. MODAY et A. BEAUVILLAIN, en 1943, ont étudié la séparation chromatographique sur permutite d'un extrait alcoolique d'Amanite phalloïde fraîche, extrait qui a donné deux fractions principales, l'une filtrée et l'autre adsorbée, qui correspondent toutes les deux à celles de G. DESSY et M. FRANCIOLI par leur réactions chimiques et sont également semblables aux toxines de LYNEN et WIELAND par leur action toxique sur la souris. La fraction filtrée, lorsqu'elle n'est pas purifiée, précipite par l'acide phosphotungstique et l'acide phosphomolybdique; c'est une toxine à " action lente " très hypoglycémiant, à action caryolytique, qui, selon ces auteurs, atteint le rein et plus spécialement le foie dans lesquels apparaît une dégénérescence graisseuse; elle serait composée d'amanitine. La fraction adsorbée ne précipite pas par l'acide phosphomolybdique; c'est une toxine à " action rapide " qui n'est ni hypoglycémiant, ni caryolytique, mais caryocinétique, et qui provoque dans le foie et dans le rein, mais à un degré moindre, des

lésions organiques différentes de celles que donne la fraction filtrée. Cette fraction serait composée de phalloïdine.

Nous voyons donc que l'empoisonnement phalloïdien est causé essentiellement par deux substances toxiques, l'"amanitine" et la "phalloïdine". Toutes deux agissent par des processus différents et atteignent l'une et l'autre principalement le foie. L'intoxication serait due à la superposition des actions des deux fractions toxiques, d'où la complexité du syndrome phalloïdien et la difficulté d'émettre une théorie valable concernant cette intoxication.

Nous envisagerons successivement les atteintes des différents organes qui ont été relevées jusqu'à présent, et nous commencerons par l'atteinte hépatique qui nous semble être le phénomène capital de l'intoxication phalloïdienne.

°

°                    °

### SUR L'ATTEINTE HEPATIQUE:

Nous allons examiner les différentes modifications biochimiques qui nous ont conduit à considérer avant tout, dans l'intoxication par l'Amanite Phalloïde, l'altération profonde du foie; cette opinion concorde étroitement avec celle de nombreux histologistes.

Il est bien évident que plusieurs autres organes interviennent dans ces perturbations où le foie n'est pas seul en cause: rein, surrénale, pancréas, système nerveux ...etc. Le foie étant le siège de nombreux métabolismes et l'organe le plus lésé, nous traiterons, à ce chapitre consacré à l'atteinte hépatique, des différents troubles relevés au cours de nos expériences:

- trouble du métabolisme des glucides; glycémie, indice chromique résiduel, glycogène.
- trouble du métabolisme du glutathion.
- trouble du métabolisme du cholestérol.

Nous rappellerons, en même temps, les essais de thérapeutique effectués pour lutter contre l'empoisonnement phalloïdien.

#### Trouble du métabolisme des glucides

##### a) - Hypoglycémie:

Pour mémoire, nous rappellerons que déjà, en 1876, ORE avait étudié l'influence de l'empoisonnement par l'Agaric

bulbeux sur la glycémie. Cette étude n'a pas donné de résultats: la recherche de la glycémie, qui était effectuée au moyen de la liqueur de Fehling, selon la technique de Claude BERNARD, était à cette époque purement qualitative.

Les résultats favorables obtenus, à partir de 1920, par la thérapeutique sucrée, que préconisait G. BLANK pour lutter contre les signes de déshydratation qui, selon lui, étaient à l'origine des symptômes de l'intoxication phalloïdienne humaine, ont conduit divers auteurs allemands à rechercher la valeur de la glycémie au cours de cet empoisonnement.

G. TREUPEL et E. REHORN, et surtout W. STEINBRINCK, en 1924, ont montré, par des dosages effectués sur des malades et des animaux d'expérience, que l'intoxication par l'Amanite phalloïde s'accompagne d'hypoglycémie. W. STEINBRINCK a même suivi la courbe du taux du sucre sanguin chez des lapins inoculés; il a réussi à maintenir en vie par des injections de sucre des animaux intoxiqués par des doses nettement supérieures à la dose minima mortelle.

A. FUECH, en 1938, a souligné la grande insuffisance hépatique et l'hypoglycémie qui accompagnent l'ingestion de ce champignon.

Les travaux, effectués antérieurement dans ce même laboratoire sur le chien et le lapin, en 1936 et 1937, par L. BINET et J. MAREK et repris en 1944 par L. BINET, R. FABRE et Melle

...../.....

M. MARQUIS, avaient confirmé l'existence d'une hypoglycémie phalloïdienne très accentuée qui constituait pour les auteurs le signe humoral majeur de cette intoxication. C'est d'ailleurs en s'appuyant sur ces données que nous avons entrepris la présente étude.

De notre côté, les résultats que nous avons obtenus ne font que confirmer les données acquises dans ce domaine. L'hypoglycémie constatée au cours de nos expériences, dans les cas de mort rapide, a constitué un phénomène constant. La chute du sucre sanguin est très accentuée : elle peut, en effet, atteindre des taux très bas : 0,40 gr pour I.000, parfois même 0,28 gr - 0,24 gr - 0,22 gr pour I.000: elle n'a pas présenté une valeur constante au moment de la mort de l'animal et souvent même, après avoir observé un taux très faible, nous avons enregistré ainsi que A. BEAUVILLAIN, I. MODAY et Y BOILOT, une légère remontée immédiatement suivie de mort ( Graphique page 40). Cliniquement, les animaux ont présenté les symptômes habituels de l'hypoglycémie.

L'hypoglycémie n'est jamais apparue au début de l'intoxication. Elle s'est manifestée chaque fois très tardivement, quelques heures seulement avant la mort, précédant toujours l'apparition des accidents. Elle indiquerait la fin de la période d'incubation, variable suivant la dose du poison, mais régulière pendant laquelle l'animal semble normal. La période de latence s'expliquerait par le temps employé par le poison pour

arriver jusqu'au foie et provoquer la destruction de la cellule hépatique. L'existence de ce temps d'incubation se retrouve dans l'empoisonnement humain dont il constitue le signe typique.

Ainsi que nous l'avons signalé, l'hypoglycémie n'a jamais été accompagnée de glycosurie.

Cette action hypoglycémiante du poison phalloïdien est actuellement reconnue comme indiscutable par tous les auteurs qui ont étudié la valeur du glucose sanguin lors de cet empoisonnement. Nous avons vu que cette action hypoglycémiante serait attribuée à l'"amanitine", l'une des deux substances toxiques composant l'amanitatoxine.

Il nous paraît important de souligner l'hyperglycémie passagère ( 2,68 gr - 1,85 gr - 1,54 gr - 1,52 gr pour 1.000) qu'ont présentée 4 lapins survivants sur 7, alors que la glycémie des deux lapins témoins a simplement varié dans les limites de la normale; cette élévation du taux du glucose sanguin est apparue 5 à 10 jours après l'inoculation du poison phalloïdien; elle a été peu durable, ( 24 ou 48 heures).

#### b) - Les autres modifications

Parallèlement à la baisse accentuée du glucose sanguin, nous avons noté, dans la moitié des cas mortels, une nette

...../.....

augmentation de l'indice chromique résiduel, constatation qui avait déjà été faite par L. BINET et J. MAREK, en 1937. Or l'indosé plasmatique augmente chaque fois qu'il y a un trouble du métabolisme glucidique.

En outre, la disparition quasi-totale du glycogène hépatique des lapins morts, alors que le glycogène musculaire n'a baissé que de moitié environ, sont autant de preuves d'une perturbation du métabolisme glucidique.

En 1937, L. BINET et J. MAREK avaient également enregistré dans le sang, une diminution du sucre protéidique en même temps qu'une élévation de l'acide lactique.

Donc, l'hypoglycémie très accentuée, l'augmentation de l'indice chromique résiduel, l'élévation de l'acide lactique, la diminution du sucre protéidique, l'épuisement complet des réserves de glycogène hépatique indiquent clairement un trouble glucidique. A quoi attribuer cette perturbation, sinon à une attaque très prononcée du tissu hépatique par le poison phallof-dien.

Le foie est le centre du métabolisme des glucides. Une grave atteinte de cet organe entraîne une perturbation de ses différentes fonctions parmi lesquelles il convient de donner une place prépondérante à la fonction glycogénique. En effet, le foie a pour rôle la production et le maintien du taux du sucre sanguin. Cet organe est le lieu où les glucides sont gardés en réserve sous forme de glycogène. Or, dans l'empoisonnement par l'Amanite phalloïde, non seulement le taux de la glycémie est très abaissé, mais le glycogène hépatique, est inexistant. Il y a donc épuisement complet de la réserve glucidique, ce qui révèle une importante altération de la fonction glycogénique du foie.

Nous avons également constaté une forte diminution du glycogène musculaire de l'ordre de 50%. Il est connu que, si le glycogène est un constituant normal de tous les tissus, il existe une différence entre le foie et les autres organes: ceux-ci, et en particulier le muscle, ne peuvent synthétiser leur glycogène qu'à partir du glucose qui leur est fourni par le sang, tandis que le foie est capable de transformer en glycogène d'autres oses et même des substances non glucidiques. La diminution importante du glycogène musculaire montre la gravité de l'atteinte hépatique. Il y a impossibilité pour le foie, dont les cellules sont profondément lésées, de transformer le glycogène hépatique en glucose et de fournir, par là même, le matériel nécessaire à la synthèse du glycogène musculaire.

Le foie possède d'autre part la propriété de transformer

.. .... / .....

l'acide lactique en glucose, puis en glycogène; ce fait est important car l'acide lactique est constamment produit dans le muscle, puis passe dans le sang et arrive au foie qui l'arrête et le transforme. L'accumulation d'acide lactique dans le sang, au cours de l'empoisonnement phalloïdien, résulte de la difficulté pour le foie d'assurer l'arrêt et la transformation de cet acide.

Toutes ces données démontrent clairement la gravité de l'atteinte hépatique dont la fonction principale, la fonction glycogénique, n'existe plus.

#### Thérapeutique glucosée

L'importance de ces troubles du métabolisme glucidique dans l'intoxication fongique, a été à l'origine de la médication correctrice glucosée recommandée par L. BINET et J. MAREK: injection intraveineuse de sérum glucosé à 40 pour 1.000, faite à la dose de 20 cm<sup>3</sup> et répétée 4 à 5 fois dans la journée, la 1<sup>ère</sup> étant pratiquée 8 à 10 heures après le début de l'intoxication.

Cette méthode avait déjà été envisagée en France, en 1821, par Joseph ROQUES, qui conseillait de " donner dans ces cas une grande

...../.....

quantité d'eau miellée ou sucrée".

Elle a retenu par la suite l'attention de divers auteurs étrangers. L.F. MOREL, dans un traité de champignons de 1865, cite le journal " La science pour tous" du 23 Mai 1863, qui indiquait "une méthode venant d'Outre-Manche, consistant à faire manger, comme antidote, aux personnes empoisonnées une grande quantité de sucre raffiné et, si le cas était désespéré, à ouvrir une veine pour y injecter de l'eau sucrée".

G. BLANK, en 1920, employait la thérapeutique sucrée (injection intraveineuse goutte à goutte de 500 cm<sup>3</sup> d'une solution de glucose à 25% dans le liquide de Ringer) pour lutter contre les signes de déshydratation qui, selon lui, étaient responsables des symptômes de l'intoxication.

W. STEINBRINCK, en 1921 et 1924, ayant constaté l'existence d'une hypoglycémie, avait également recours à la glucothérapie (injection intraveineuse de 300 à 500 cm<sup>3</sup> d'une solution sucrée à 20%) Il attribuait à une amélioration de la fonction hépatique la chute tardive de la glycémie après l'injection glucosée et il recommandait les injections intraveineuses répétées et abondantes de glucose dans toutes les graves lésions du foie.

Les expériences de L. BINET et J. MAREK, sur les chiens et les lapins inoculés avec un extrait d'Amanite phalloïde et traités par la thérapeutique glucosée, ont prouvé l'efficacité de ce traite-

...../.....

ment. P. MORETTI, à Syracuse, J. LEFEVRE, MUNCH ont rapporté plusieurs cas d'empoisonnement humain par ce champignon, qui furent traités avec plein succès par la médication sucrée de L. BINET et J. MAREK. Cette thérapeutique est également utilisée en clinique pour combattre l'insuffisance hépatique. On admet que l'administration per os de glucides en grande quantité et surtout l'injection intraveineuse d'une solution hypertonique de glucose augmente le métabolisme glucidique.

L'hypoglycémie, constituant le syndrome majeur humoral de l'intoxication phalloïdienne, il nous a semblé intéressant d'aborder le comportement de l'animal diabétique, soumis à l'intoxication phalloïdienne.

J. VERNE. P.F. CECCALDI et S. HEBERT ont insisté, en 1950, sur la résistance à l'Amanite que présente le rat atteint de diabète alloxanique.

De notre côté, avec L. BINET et G. WELLERS, nous avons opéré sur deux lapins rendus diabétiques à la suite d'une injection intraveineuse de 200 mg d'alloxane par kilogramme; lorsque le diabète fût installé, 48 heures après l'administration d'alloxane, nous avons pratiqué chez ces animaux l'injection sous-cutanée de 2 cm<sup>3</sup> par kilogramme d'alcoolature: tous les deux ont survécu alors que cette dose toxique devait provoquer la mort en moins de trente heures.

°

°

°

...../.....

### Trouble du métabolisme du glutathion

Le foie entre pour une part importante dans l'anabolisme et le catabolisme des protides. L'attaque de cet organe pouvant produire des troubles dans le métabolisme protidique, nous allons rappeler les modifications obtenues pour le glutathion, seul polypeptide que nous ayons dosé.

Le sang des animaux intoxiqués mortellement par le poison phalloïdien a présenté dans la moitié des cas une augmentation notable du taux du glutathion. Par contre, le foie et le muscle de ces animaux ont subi une forte chute de glutathion ( 50% de la valeur normale), sous sa double forme réduite et oxydée, tandis que les tissus pulmonaire et rénal sont dans l'ensemble restés inchangés. Quant aux animaux qui n'ont pas succombé à l'injection d'Amanite phalloïde, les modifications ont porté sur le glutathion oxydé des organes qui a tendance à augmenter. Nous voyons donc que, dans l'intoxication mortelle, les variations les plus importantes ont siégé dans le foie et le muscle, organes qui jouent le rôle le plus important dans le métabolisme glucidique. Nous insistons sur la constance et l'importance de la diminution du glutathion dans ces tissus. Dans l'intoxication non mortelle, les modifications ont été beaucoup moins significatives.

Il est actuellement reconnu que le foie joue un rôle capital dans le métabolisme du glutathion, rôle démontré par L. BINET et G. WELLERS (1949) qui ont mis en évidence l'existence d'un méca-

...../.....

nisme régulateur des besoins immédiats des organes en glutathion: après un jeûne prolongé, il se produit une baisse progressive du taux du glutathion dans le foie, coïncidant avec le maintien du taux dans les autres organes; à l'état de jeûne, le sang efférent contient plus de glutathion que le sang afférent, le processus est inverse en période digestive.

La baisse notable du glutathion hépatique et musculaire provoquée chez nos lapins par l'intoxication phalloïdienne révèle donc un trouble dans le métabolisme du glutathion. Il a été démontré par quelques auteurs que diverses atteintes du foie provoquaient une diminution sensible du taux du glutathion hépatique. L. BINET, G. WELLERS et H. GOUDARD, en 1937, ont noté, au cours de diverses agressions (ligature du canal cholédoque, réalisation d'hépatites toxiques à l'aide de l'arsenic, du chloroforme ou d'alcool administré par voie digestive, surcharge graisseuse du foie par gavage chez l'oie), une réduction importante du taux du glutathion hépatique. De plus, dans le cas de ces hépatites toxiques, les examens histologiques ont décelé une abondante surcharge graisseuse.

Nous pouvons rapprocher de ce phénomène la dégénérescence graisseuse présentée par tous nos lapins dont l'inoculation a entraîné la mort. Ces faits montrent une certaine corrélation : d'un côté surcharge graisseuse et dégénérescence graisseuse, de l'autre effondrement du glutathion hépatique. Cette étude du glutathion dans les organes constitue une nouvelle preuve de l'atteinte du foie au cours de

...../.....

l'empoisonnement phalloïdien.

A. GOSSET et L. BINET conseillaient, en 1937, de relever, en médecine clinique et expérimentale, la teneur du foie en glutathion par la médication soufrée. Dans nos essais thérapeutiques effectués en 1950 avec L. BINET et G. WELLERS, nous avons employé avec succès la méthionine (acétyl-dl-méthionine à 20%) soit seule, soit associée au glucose. Le rôle de cette substance serait entièrement dominé par la présence dans sa molécule d'un atome de soufre et d'un groupement méthyle particulièrement mobile. Elle constitue une source importante de soufre organique; son groupement méthyle est un agent actif contre la dégénérescence graisseuse du foie, nous parlerons plus longuement de cette médication à la fin de ce chapitre.

°

°                      °

#### Trouble du métabolisme des lipides:

En ce qui concerne le métabolisme des lipides, nous avons seulement dosé le cholestérol sous sa forme totale, et nous avons noté peu de variations dans les cas d'intoxication mortelle rapide. En effet, 4 lapins sur 20 seulement ont présenté une élévation du taux de cholestérol sanguin. Dans l'intoxication mortelle lente (3 et 4 jours), l'hypercholestérolémie s'est manifestée chez 2 animaux sur 2. Quant aux lapins survivants, l'hypercholestérolémie s'est révélée de façon constante; elle s'est produite le surlendemain de l'injection ou les jours qui suivirent immédiatement. Ces résultats montrent que l'élévation du

...../.....

taux du cholestérol sanguin nécessite avant de se manifester un temps de latence; c'est donc un phénomène biochimique secondaire. Ce temps de latence est cependant relativement court. Les courbes montrent une augmentation progressive avec un maximum, différent suivant les cas, suivi d'un retour à la normale à des périodes variant de 10 à 30 jours après l'injection. ( Graphique p. 63 a )

P. MAURIAC avait souligné, en 1912, les effets de la saignée sur la cholestérinémie du lapin: à des saignées répétées succède dans l'organisme une hypercholestérinémie. Or, nos lapins d'expérience ayant été soumis à des saignées assez abondantes et rapprochées, nous avons alors opéré , sur deux lapins normaux, des prélèvements de sang d'égale importance, effectués à des intervalles de temps identiques.

L'étude du taux du cholestérol sanguin, chez ces deux lapins qui nous ont servi de témoins, a permis de constater l'existence d'une hypercholestérolémie; mais celle-ci, fait important, a été beaucoup plus lente à se manifester chez les animaux témoins que chez les animaux injectés; alors que pour les survivants elle a eu lieu à la 5ème, 4ème, et même 3ème prise de sang; il a fallu en opérer 7 à 9 avec les animaux témoins. En outre, l'hypercholestérolémie a été moins élevée chez les lapins non inoculés; à l'exception toutefois de deux animaux survivants qui ont présenté une faible augmentation du taux de cholestérol sanguin.

L'hypercholestérolémie constitue donc un phénomène secondaire de l'intoxication puisque, d'une part, quelques lapins meurent sans manifester d'augmentation du cholestérol sanguin et que, d'autre part,

...../.....

la manifestation de ce phénomène n'est pas suivie de mort.

Le cholestérol interviendrait dans la transformation des lipides; il peut en effet être estérifié par les acides gras. Son métabolisme est lié au métabolisme de ceux-ci. Les variations de la cholestérolémie, dans les différentes conditions physiologiques ou pathologiques, sont, en général, parallèles à celles de la lipémie.

Après un bref rappel des travaux antérieurs concernant l'action de l'Amanite sur le métabolisme des lipides, nous exposerons les recherches récentes, effectuées par N. COVA, E. POLLI et G. RATTI qui ont traité d'une façon approfondie la " stéatose hépatique adiponécrotique" provoquée par ce champignon.

En 1895, H. TAPPEINER avait constaté une augmentation notable du pourcentage de graisses dans le foie et le rein de personnes intoxiquées par l'Amanite phalloïde. En 1913, G. GUERINI a démontré in vitro que l'amanitatoxine bloque la capacité de réduction du bleu de méthylène par le foie. En 1938, M. FRANCIOLI a montré que l'activité de la lipase et de la lécithinase de la bouillie de foie d'animaux intoxiqués se maintient dans les limites de la normale.

N. COVA, E. POLLI et G. RATTI ont étudié, en 1948, les caractéristiques chimiques de la stéatose hépatique et rénale qui se produit chez les cobayes empoisonnés d'une façon aiguë par ce champignon. Ils ont observé dans le tissu hépatique, et également dans le tissu rénal, mais d'une façon moins prononcée, une élévation importante du taux des acides gras, des modifications peu sensibles des subs-

...../.....

tances insaponifiables et des différentes fractions du cholestérol, des valeurs sensiblement normales pour le phosphore lipéidique et enfin, une diminution de l'indice d'iode, laquelle indiquerait une diminution de la capacité de désaturation du foie.

En 1949, ces mêmes auteurs ont déterminé les différentes fractions lipidiques du sang et des tissus hépatique et rénal de chiens intoxiqués par une solution d'amanitatoxine. Ils ont constaté une hyperlipémie d'importance notable caractérisée par l'augmentation des graisses neutres, du cholestérol et du phosphore lipéidique. L'examen des composants lipidiques du foie et du rein de ces animaux, sacrifiés en période préagonique, a montré l'existence d'une stéatose hépatique caractérisée par une teneur normale de cholestérol et de phosphore lipidique et par une accumulation de graisses neutres, et d'une stéatose rénale à caractère analogue, mais de moins grande importance.

N. COVA, E. POLLI et G. RATTI ont émis une hypothèse d'après laquelle la toxicité du poison phalloïdien se manifesterait en bloquant un système enzymatique déterminé, nécessaire à la vie de la cellule. Il pourrait s'agir d'un blocage des ferments oxydoréducteurs; cette supposition est renforcée par l'expérience de G. GUERRINI et par la chute notable de l'indice d'iode des acides gras des tissus.

Des essais thérapeutiques, tentés avec du glucose et une substance lipotrope, n'ont apporté aucun résultat satisfaisant; toutefois une nette amélioration des symptômes hypoglycémiques a été obtenue

après l'administration du glucose. Selon ces auteurs, l'hypoglycémie amanitique ne serait pas le facteur primordial de l'intoxication mais un facteur secondaire dû à l'action de l'Amanite sur le foie. L'administration du glucose serait cependant utile et indiquée, car elle protégerait la cellule hépatique en compensant l'hypoglycémie par la mise au repos de l'organe, grâce à l'apport d'un combustible de facile utilisation.

Ces auteurs ont également noté, chez les quatre chiens d'expérience, des valeurs un peu élevées de la cétonémie (acétone, acide acétylacétique, acide  $\beta$  hydroxybutyrique); ils attribuent cette faible tendance à l'augmentation, soit à un catabolisme incomplet des acides gras, soit à une scission augmentée des aminoacides cétogénétiques. Nous pensons plutôt qu'il s'agirait d'une combustion incomplète des acides gras, due à l'absence de disponibilité des glucides.

Pour N. CCVA, E. POLLI et G. RATTI, l'altération du contenu lipidique des tissus les plus apparemment atteints par le poison (foie et rein) constituerait le facteur prédominant de l'empoisonnement phalloïdien; ce qui pourrait faire supposer une action directe et spécifique sur le métabolisme intermédiaire des graisses.

Nous pensons, quant à nous, que cette action du toxique sur le métabolisme intermédiaire des graisses ne serait pas une action directe et spécifique, la fonction lipodiérétique étant dominée par la fonction glycogénique. La combustion incomplète des graisses, leur ac-

...../.....

cumulation dans les différents tissus et plus spécialement dans le tissu hépatique, sont subordonnées au défaut d'utilisation des glucides.

- Pour certains auteurs ( ROSENFELD), le foie dont les réserves glycogéniques sont épuisées, essaierait de reconstituer, avec les lipides, les glucides dont il a besoin, si la cellule hépatique a conservé une vitalité suffisante ( cas des survivants) une partie des lipides est utilisée et transformée en glycogène; si le processus morbide est plus violent, cette transformation devient impossible et la graisse infiltre le tissu.

- La stéatose hépatique, selon H. ROGER, apparaît comme une "surcharge de graisses qui proviennent des différentes parties de l'organisme, mais, qui, par suite du trouble survenu dans la fonction glycogénique, ne subissent plus les transformations normales et s'accumulent dans le tissu".

Nous voyons donc que le trouble du métabolisme des lipides est lié au trouble du métabolisme des glucides, ce qui aide à comprendre la dépendance qui existe entre la dégénérescence graisseuse et l'apport du sucre dans le foie. En effet, la médication glucosée mise en oeuvre précocement, avant que les cellules hépatiques ne soient complètement nécrosées, peut empêcher la dégénérescence. Si l'altération hépatique est plus profonde, on aboutit, malgré les traitements sucrés mis en oeuvre, à la dégénérescence graisseuse par mortification de la cellule ( lésions nucléaires: caryolyse, caryorexie).

Thérapeutique:

Pour combattre l'altération de la cellule hépatique, pour lutter contre la dégénérescence graisseuse qui accompagne l'intoxication phalloïdienne, nous avons traité, avec L. BINET et G. WELLS, des lapins qui avaient reçu une dose mortelle de poison phalloïdien au moyen de méthionine ( acétyl-dl-méthionine à 20%), puissant agent anti-stéatogène: 2 cm<sup>3</sup>, injectés par voie intramusculaire et par kilogramme, deux fois par jour, ont été sans effet une fois sur cinq; par deux fois ils ont assuré un temps de survie double du temps de survie des animaux témoins; par deux fois encore, ils ont empêché la mort et ont assuré une survie définitive. Nous avons noté, chez les animaux intoxiqués par l'Amanite phalloïde et traités par l'acétyl-dl-méthionine, une hypoglycémie notable, alors que la solution de méthionine expérimentée sur l'animal sain n'a pas d'action appréciable sur le taux du glucose sanguin. Aussi, d'autres essais effectués en employant la double thérapeutique ( glucose et méthionine) ont donné les meilleurs résultats: traitement au glucose pour lutter contre l'hypoglycémie, traitement à la méthionine pour lutter contre la dégénérescence graisseuse de la cellule hépatique.

L'action favorable exercée par la méthionine sur le tissu hépatique, au cours de l'empoisonnement phalloïdien, serait due probablement à l'apport de groupements méthylés et soufrés. Ces deux groupements participent à de nombreuses réactions de transulfuration et de transmé-

...../.....

thylation dans l'organisme animal.

J. VERNE et S. HEBERT ont traité, en 1950, des rats blancs intoxiqués par l'Amanite au moyen de chlorhydrate de choline qui exerce vis à vis du foie une action antistéatogène comparable à celle de la méthionine. Les résultats obtenus ont souligné l'action favorable de la choline sur la cellule hépatique. Il ne s'agirait cependant d'une action ni curative, ni préventive, mais d'une action protectrice avec accoutumance. La cellule hépatique protégée par la choline pourrait alors, selon ces auteurs, remplir sa fonction antitoxique.

Histologie du foie des hommes et des animaux soumis à l'intoxication phalloïdienne mortelle.

L'importance de l'atteinte de la cellule hépatique a été révélée par les nombreux examens histologiques, pratiqués sur l'homme et sur les animaux; ces examens ont montré que les lésions les plus profondes siégeaient au niveau du foie.

KOBERT, FERRY, HERZOG ont constaté au cours de l'intoxication humaine une dégénérescence graisseuse hépatique. G. HERZOG avait de plus signalé dès 1918 la présence de mitoses dans le foie après intoxication par l'Amanite.

Les recherches des auteurs allemands, M.B. SCHMIDT ( 1918) E. FRAENKEL, G. TREUPPEL et E. REHORN ( 1920), ont souligné l'attaque profonde du foie par le poison phalloïdien ( dégénérescence graisseuse

avec nécrose centrale des lobes).

A.E. VOGT, en 1938, a confirmé ces vues.

A. CRISAFULLI et C. SPAGNOLIO, en 1940, ont montré l'action dégénérative sur le parenchyme hépatique, et ont conclu que l'empoisonnement par ce champignon produit une hépatonéphrose avec participation du système respiratoire.

H. SERRE et P. CAZAL, en 1943, ont décrit d'importants phénomènes de caryolyse ( pycnose et caryorexie) et de caryocinétose dans le tissu hépatique; le rein serait également touché, mais moins profondément, puis viendrait l'attaque des surrénales.

I. MODAY et A. BEAUVILLAIN, la même année, utilisant les deux fractions de poison, l'une filtrée, l'autre adsorbée, ont constaté des effets variés. La première, poison caryolytique, frappe essentiellement le foie dans lequel apparait une dégénérescence graisseuse. La seconde réalise des images de foie toxi-infectieux.

J. VERNE, en 1949, a étudié les phénomènes de caryorexie et de caryocinétose qui prédominent dans le foie; cet organe devient " le siège d'une stéatose hépatique, envahissant progressivement tout le lobule hépatique".

H. SERRE et P. CAZAL ont mis en évidence l'apparition tardive des lésions qui précèdent de peu la mort. Ils ont sacrifié à des temps variés des cobayes injectés avec un extrait aqueux d'Amanite.

L'existence de ce temps de latence, que l'on retrouve dans la constitution du syndrome humoral, pourrait s'expliquer par le temps

...../.....

nécessaire au poison pour arriver au tissu hépatique.

Nous-mêmes, chez le lapin, nous avons noté, au cours des intoxications mortelles, d'importantes altérations cellulaires avec atteinte, marquée des noyaux et surcharge lipidique des cellules, disparition du glycogène et des acides ribonucléiques sans trace de sclérose.

Les examens histologiques effectués par ces différents auteurs, confirment la gravité des lésions au niveau du foie qui serait, d'après eux, l'organe le plus intensément touché par le poison phalloïdien.

Preuves à l'appui d'une atteinte hépatique comme phénomène dominant de l'intoxication phalloïdienne

Nous avons vu que la destruction de la cellule hépatique par l'Amanite phalloïde est accompagnée de troubles des différents métabolismes, dont le plus important est celui de la fonction glycogénique du foie. Le trouble du métabolisme glucidique, qui aboutit à un épuisement complet des réserves de glycogène, se manifeste sur le plan biochimique par une hypoglycémie, phénomène caractéristique de l'intoxication.

Nous allons voir successivement que la suppression ou l'altération plus ou moins profonde de la fonction hépatique telle qu'on la constate soit au cours d'une insuffisance hépatique, soit après réa-

lisation d'une fistule d'Eck, soit après hépatectomie, sont suivies d'hypoglycémie.

#### Insuffisance hépatique:

L'insuffisance hépatique est caractérisée par le syndrome d'hypoglycémie, comme l'a souligné H. ROGER. En étudiant les lésions hépatiques au moyen de biopsies pratiquées sur l'homme, de GRAILLY a pu établir un parallélisme entre la baisse du glycogène et l'insuffisance du foie; celle-ci apparaît dès que se produit une diminution du glycogène.

#### Réalisation d'une fistule d'Eck:

G TREUPEL et E. REHORN, ayant constaté que l'intoxication pahlloïdienne était toujours accompagnée d'hypoglycémie, l'ont classée dans le groupe des " intoxications glycoprives", terme que F. FISCHLER (1916) avait proposé de donner aux altérations qui se traduisent par un épuisement du sucre dans l'organisme. F. FISCHLER, en pratiquant sur le chien une fistule d'Eck, a pu produire un syndrome conduisant rapidement à la mort avec apparition de convulsions. Ayant précisé qu'il s'agissait d'un appauvrissement du sang en sucre, il l'appela " intoxication glycoprive". En injectant de la phloridzine à des chiens soumis au jeûne et possédant une fistule d'Eck, F. FISCHLER obtint une évolution grave liée à la disparition presque complète du glycogène. La dérivation de la veine porte après anastomose porto-cave produit une diminu-

...../.....

tion de la circulation hépatique; le foie diminué dans sa fonction n'est plus capable de produire suffisamment de sucre, la phloridzine augmentant l'élimination rénale du glucose. Le foie de ces animaux (fistule d'Eck et phloridzine) renfermait des traces de glycogène, ce qui prouve que la perte du sucre sanguin était due à un épuisement presque total des réserves de glycogène; dans des fragments de foie, F. FISCHLER a trouvé en outre des plages de nécrose.

G. TREUPEL et E. REHORN ont constaté des altérations du tissu hépatique chez les malades empoisonnés et les animaux intoxiqués par l'Amanite phalloïde. Ils ont expliqué de la façon suivante le mécanisme de l'intoxication : ce champignon attaque la cellule hépatique; tout d'abord, le foie cherche à combattre l'altération du métabolisme intermédiaire du glucose puis le foie s'épuise et les symptômes d'intoxication glycoprive apparaissent. Le temps de latence de l'empoisonnement s'expliquerait par le temps employé par le poison pour arriver jusqu'au foie et l'attaquer. Partisans de la théorie de l'"intoxication glycoprive", les auteurs allemands indiquent que la dégénérescence du foie qui fait suite à cette intoxication est moins grave après addition de glucides dans la nourriture.

#### Hépatectomie:

Une autre preuve qui confirme l'importance de l'atteinte hépatique lors de l'intoxication phalloïdienne est la grande analogie qui existe entre les symptômes obtenus à la suite de l'injection de

poison phalloïdien et ceux qui relèvent de l'hépatectomie. Dès 1896, E. KAUFMANN avait souligné l'influence exercée par la suppression partielle ou totale de la fonction hépatique sur la glycémie en constatant une hypoglycémie.

Les études entreprises dès 1922 par F.C. MANN et T.B. MAGATH sur la physiologie du foie ont montré que l'extirpation totale de cet organe est suivie d'une diminution progressive du sucre sanguin. Parallèlement à cette diminution, un groupe de symptômes caractéristiques d'hypoglycémie se développent et l'animal meurt en hypoglycémie. L'administration intraveineuse de glucose empêche l'hypoglycémie et le développement des symptômes caractéristiques, et prolonge la vie de l'animal pendant plusieurs heures, jusqu'à l'installation d'un autre groupe de symptômes entièrement différents des premiers; l'animal succombe finalement, malgré la quantité considérable de glycogène dans le muscle (50%).

FRANK et MALCZINSKI, opérant sur des chiens à jeûn, depuis 12 heures, ont vu que l'ablation du foie entraînait une augmentation de la lactacidémie.

Nous voyons que les effets de l'hépatectomie et de l'intoxication phalloïdienne mortelle présentent des analogies profondes : hypoglycémie accompagnée de convulsions, augmentation de la lactacidémie, diminution du glycogène musculaire dans les mêmes proportions (50%). Dans le cas de l'hépatectomie, ces effets sont dûs à la suppression du réservoir du glycogène et à une diminution progressive du sucre sanguin. Dans le cas de l'intoxication phalloïdienne, il est légitime d'attribuer

aux mêmes symptômes la même cause. Dans les deux cas, la confirmation du rapport entre l'abaissement de la glycémie et le développement des accidents, réside dans la disparition de ceux-ci après injection intra-veineuse de glucose, faite toutefois dans des conditions précises.

Il n'est cependant pas question d'identifier l'atteinte hépatique due à l'action de l'Amanite phalloïde à l'ablation totale de cet organe; mais nous avons voulu souligner les rapprochements qui existent entre ces deux phénomènes.

#### SUR L'ATTEINTE D'AUTRES ORGANES

Nous allons rappeler le plus brièvement possible les différentes altérations tissulaires qui ont été notées jusqu'à ce jour au cours de l'intoxication phalloïdienne: atteinte du système nerveux, atteinte de la surrénale à laquelle nous rattachons ce qui a trait à la thérapeutique de rechloruration, atteinte rénale et enfin atteinte pancréatique.

#### Sur l'atteinte nerveuse

Au cours de recherches anciennes, effectuées sur le chien

en 1877, le Docteur ORE a insisté sur les désordres nerveux occasionnés par le principe actif de l'Agaric bulbeux auquel il donna le nom de "phalloïdine". Selon cet auteur, l'agent délétère du champignon serait essentiellement un poison du système nerveux.

Quarante sept ans plus tard, soit en 1924, puis encore en 1939, L. WELSMANN a émis une nouvelle hypothèse qui rattache l'empoisonnement humain à un affaiblissement, une paralysie des centres vasomoteurs.

De plus, d'après L. WELSMANN, le poison phalloïdien présenterait une analogie avec la toxine diphtérique et se comporterait comme les toxines bactériennes. La thérapeutique immunisante serait alors la seule possible.

Nous pouvons rapprocher de cette dernière hypothèse l'opinion de H. SCHLOSSBERGER et W. MENK ( 1931 ) d'après laquelle il existerait une similitude certaine entre les toxines des champignons et les toxines bactériennes, opinion basée sur l'efficacité du traitement sérothérapique ( sérum antiphallinique de R. DUJARRIC de la RIVIERE )

Il convient de rappeler " l'image de foie toxi-infectieux " avec infiltration leucocytaire " observée par I. MODAY et A. BEAUVILLAIN avec la fraction adsorbée de l'extrait phalloïdien. Ces mêmes auteurs avec Y. BOILOT ont également souligné les accidents nerveux, différents des convulsions hypoglycémiques typiques, présentés par des lapins injectés avec la fraction filtrée de l'extrait d'Amanite.

...../.....

L'action de ce champignon sur le système nerveux a été également reconnue par H. LIMOUSIN dont les expériences cliniques, effectuées en 1932, sur le chat et le lapin, ont mis en évidence l'existence de deux substances toxiques à action physiologique différente, à savoir: une neurotoxine, neutralisée par la cervelle du lapin et une hépatotoxine ; neutralisée par l'estomac de ce même animal et qui serait responsable d'une nécrose massive des cellules hépatiques. Ces expériences de H. LIMOUSIN ont servi de base à une méthode de traitement efficace en thérapeutique humaine, l'" organothérapie", qui consiste à faire ingérer au malade, même longtemps après l'absorption des champignons vénéneux, un mélange cru de trois estomacs et de sept cervelles de lapin, essuyés, hâchés, non lavés.

Sur l'atteinte de la glande surrénale:

Bien avant que l'atteinte de la glande surrénale ait été soulignée par divers auteurs, au cours de l'intoxication phalloïdienne, le docteur LE CALVE avait eu recours à la thérapeutique chlorurée dans un cas d'empoisonnement de 9 personnes. Les succès de cette médication ont été à l'origine de recherches nouvelles, entreprises par R. DUJARRIC de la RIVIERE, L. BINET et J. MAREK, GUETROT et MEITES, J. CHEYMOL et A. PFEIFFER.

LE CALVE attribue à une rechloruration de l'organisme les effets favorables des boissons hyperchlorurées employées dans le traite-

ment de l'intoxication phalloïdienne humaine. Selon cet auteur, l'empoisonnement par ce champignon provoque un syndrome cholériforme initial qui engendrerait une chloropénie. Il recommande donc la médication chlorée, soit par ingestion d'eau froide salée, soit par injections intraveineuses de 20 cm<sup>3</sup> d'une solution hyperchlorurée à 20%, qui aurait une action antiurémique et peut-être même antitoxique.

Des recherches ont alors été effectuées, non plus sur l'homme, mais sur l'animal, pour savoir si le taux des chlorures est modifié dans le sang des animaux intoxiqués par l'Amanite. En 1938, R. DUJARRIC de la RIVIERE, E. ROUX et GARNAL ont noté, chez le chat et le lapin, une élévation systématique du taux des chlorémies plasmatique et globulaire après administration buccale ou intrapéritonéale d'une dose mortelle d'extrait phalloïdien; pour une dose subléthale, la teneur en chlorures du sang augmente d'abord, puis redescend lentement. Nous tenons à remarquer, dans ces expériences, les valeurs très élevées de la chlorémie globulaire chez le lapin normal.

La même année, L. BINET et J. MAREK ont poursuivi chez le chien des études sur le chlore sanguin au cours de cette intoxication et n'ont observé que des variations légères et irrégulières.

GUETROT et M. MEITES, ayant essayé, sur des lapins, la thérapeutique de LE CALVE, ont constaté une hypochlorémie inconstante, présentée par les animaux empoisonnés non traités et concluent que le traitement n'opère pas par rechloruration mais occasionne une surchloruration plasmatique temporaire.

...../.....

De notre côté, les résultats que nous avons obtenus, modifications éventuelles très irrégulières du chlore sanguin des animaux empoisonnés par l'Amanite phalloïde, sont comparables à ceux de L. BINET et J. MAREK, mais, par contre, semblent en opposition avec les résultats expérimentaux obtenus par R. DUJARRIC de la RIVIERE et les résultats cliniques du docteur LE CALVE.

C'est en 1949 que, reprenant la thérapeutique salée, J CHEYMOL et A. PFEIFFER ont poussé plus loin l'explication du mécanisme de l'intoxication phalloïdienne et ont insisté sur l'atteinte de la glande surrénale. Ces auteurs ont effectué des essais de traitement par les hormones corticosurrénales; ces essais, effectués sur des souris et des rats, n'ont pas été accompagnés de recherches biochimiques, ni histologiques. Les résultats ont montré l'effet protecteur très net exercé, d'une part, par l'extrait corticosurrénal, et, par contre, l'action protectrice très faible de l'acétate de désoxycorticostérone.

En 1943, H. SEPRE et P. CAZAL avaient décrit d'importants phénomènes de caryocinétose dans la corticosurrénale.

J. VERNE, en 1949, J. VERNE et S. HEBERT, en 1951, ont également insisté sur les lésions histologiques localisées au niveau de la surrénale, lors de l'intoxication phalloïdienne, envahissement de tout le cortex surrénal par les lipides soudanophiles. S. HEBERT, en 1951, a étudié l'action de la cortisone sur le cortex surrénal du rat intoxiqué par l'Amanite et a montré que l'injection de

cortisone " tend à rétablir dans la corticale une image lipidique sensiblement normale".

Nous avons, nous-même, revu, chez le lapin, les altérations observées au niveau de la surrénale et nous avons signalé précédemment l'importance des altérations de la corticale et de la médullaire. Au niveau de la fasciculée, notamment, existe une surcharge graisseuse qui traduit un hypofonctionnement considérable de la glande.

Parmi les modifications chimiques humorales qui pourraient être imputées à une atteinte de la surrénale ( diminution de la chlorémie, de la glycémie, augmentation de l'urée sanguine), seule l'hypoglycémie s'est manifestée d'une façon constante: elle peut être attribuée, pour une certaine part, à une atteinte de la glande surrénale, atteinte qui porterait à la fois sur la médullaire ( insuffisance adrénalinique qui rendrait les animaux plus sensibles à l'action de l'insuline, ainsi que l'a montré l'extirpation de cette glande) et sur le cortex ( insuffisance glucocorticoïde).

L'altération de cette glande empêcherait la stimulation de la néoglycogénèse et la phosphorylation des oses dans la muqueuse intestinale. A ce propos, la surrénale joue un rôle de première importance dans l'absorption intestinale des glucides. Au niveau de la muqueuse intestinale, en effet, J. VERNE a montré qu'au cours de l'intoxication du rat par l'Amanite, il y avait disparition complète de l'activité phosphatasique. Nous avons retrouvé ce phénomène chez le lapin: normalement, au niveau de l'intestin grêle, la phosphatase alcaline (pH=7,4)

...../.....

apparaît comme une bande sombre à la portion apicale de la cellule épithéliale. Cette activité phosphatasique est complètement disparue chez nos animaux à intoxication suraiguë, ce qui implique une disparition de certains processus de phosphorylation.

On comprend donc, dans ces conditions, que ces différents facteurs contribuent également à aggraver notablement la baisse du taux de sucre sanguin.

#### Sur l'atteinte rénale:

Les examens histologiques, effectués par divers chercheurs, ont prouvé l'existence de modifications au niveau du rein, au cours de l'intoxication humaine et expérimentale. Cependant, tous s'accordent à reconnaître que les lésions rénales sont beaucoup moins intenses que les lésions hépatiques et se manifestent plus tard. Pour une même dose, le rein est moins lésé que le foie. Les altérations, qui réalisent des lésions de néphrite subaiguë, intéressent la corticale et la médullaire. Au niveau des tubes contournés, on observe des altérations avec desquamation des cellules à bordure en brosse. On note aussi une atteinte de la médullaire caractérisée par des pycnoses nucléaires au niveau des tubes en U.

Au cours d'atteintes plus discrètes, H.SERRE et P. CAZAL avaient étudié les perturbations de l'activité mitotique par le test à la colchicine. Ils avaient observé la présence de mitoses anormalement

nombreuses, ce qui à leur avis révélait une "imminence caryocinétique".

L. BINET et J. MAREK avaient noté sur des lapins et des chiens l'existence d'une azotémie nette au cours d'intoxication phallofidiennne grave.

Les modifications biochimiques qui nous ont révélé l'existence d'une attaque rénale ont été les élévations, du reste irrégulières, du taux de l'urée sanguine.

Cette altération rénale concourt également à la genèse de l'hypoglycémie. On sait, en effet, l'importance de l'intégrité des cellules à bordure en brosse dans les phénomènes de réabsorption du glucose.

A. SOULAIRAC, P. DESCLAUX et J. TEYSSEYRE ont montré que les variations d'activité phosphatasique à ce niveau suffisaient à modifier notablement cette réabsorption. L'absence de phosphatase expliquait notamment une partie des troubles de la régulation des glucides dans le diabète alloxanique.

#### Sur l'atteinte pancréatique:

L'hypoglycémie, au cours de l'intoxication par l'Amanite, a été expliquée de diverses façons. Certains auteurs ont insisté sur le rôle joué par l'insuline.

J. VERNE a constaté, après des injections répétées d'Amanite, une augmentation du nombre des flots de Langerhans, indiquant une

...../.....

réaction endocrine du pancréas. Chez le cobaye, il a signalé une disparition rapide et totale des granulations alpha, caractéristiques des cellules A, dans les îlots de Langerhans qui ne sont plus alors constitués que de cellules B et de quelques cellules D; chez le rat, il a retrouvé des phénomènes identiques. J. VERNE admet la destruction ou l'inactivation des cellules A ou bien encore leur transformation en cellules B; l'hypoglycémie produite par le toxique serait alors en rapport avec l'augmentation du nombre de ces cellules B sécrétrices d'insuline.

H. SERRE n'est pas partisan de l'hypoglycémie insulinique. La diminution du sucre sanguin relèverait, selon lui, d'une attaque profonde et brutale du parenchyme hépatique, d'après les examens histologiques qu'il a effectués sur divers organes.

Chez le lapin, nous avons retrouvé, au niveau du pancréas, des altérations des cellules alpha, sans que leur complète disparition n'ait jamais été observée. Ces altérations des cellules alpha joueraient un certain rôle dans les modifications des lipides hépatiques. On sait en effet que DRAGSTEDT a soutenu que les cellules alpha régulent le dépôt des lipides dans le foie par la production d'une hormone lipocafique. Il semble bien à tout le moins qu'elles interviennent de façon importante dans le métabolisme lipidique.

J. VERNE et S. HEBERT ont, en effet, remarqué une dépendance entre la disparition des cellules A des îlots de Langerhans, qui accompagne la surcharge graisseuse du foie, et l'accumulation des lipi-

...../.....



RESUME et CONCLUSION

L'examen des lapins, soumis à des injections sous-cutanées d'alcoolature d'Amanite phalloïde ( *Amanita phalloïdes* ) ( préparée en faisant macérer pendant un mois des chapeaux et des pieds de champignons dans un poids égal d'alcool à 95° et en filtrant ) a permis de poursuivre une étude systématique du syndrome humoral accompagnant cette intoxication, étude complétée par des examens histologiques.

Cette recherche a porté sur 39 lapins: 2 animaux témoins, 29 lapins intoxiqués par l'alcoolature et 8 lapins spécialement réservés pour l'étude de la glycémie au cours de cet empoisonnement. Nous avons classé nos observations en 3 groupes correspondant respectivement à une évolution vers la mort rapide, vers la mort lente ou aboutissant à la survie. Divers dosages ont été effectués sur chaque animal en vue de déterminer la glycémie, l'indice chromique résiduel, le glycogène hépatique et musculaire, l'urémie, le glutathion dans le sang et les tissus, le cholestérol sanguin, le chlore plasmatique et globulaire et enfin la réserve alcaline.

...../.....

A - Chez 20 animaux qui sont morts rapidement ( 1 ou 2 jours après l'injection), l'hypoglycémie a été notée dans tous les cas où des prises de sang ont pu être effectuées au cours de la période pré-mortelle. Cette chute du taux du glucose sanguin fut donc tardive, survenant dans les heures qui précèdent la mort; elle fut accentuée et aboutit à des chiffres de 0,28 gr, 0,24 gr, 0,22 gr par litre de sang. Cliniquement, on enregistre parallèlement les symptômes habituels de l'hypoglycémie: prostration, abattement, chute de la tête, écartement des pattes antérieures en croix, le tout se compliquant de convulsions.

De plus, nous avons noté une disparition du glycogène hépatique alors que le taux du glycogène musculaire n'a baissé que de moitié environ.

L'indice chromique résiduel du sang a augmenté dans la moitié des cas ainsi que la glutathionémie. Par contre, le glutathion hépatique et musculaire a subi une chute très nette; le glutathion dans les tissus rénal et pulmonaire a diminué dans quelques cas seulement.

Le taux de l'urée sanguine a montré une élévation assez prononcée chez quelques-uns des lapins.

Les variations du chlore sanguin ont été faibles, inconstantes, irrégulières.

Enfin, nous avons noté une acidose chez 10 lapins sur 20, acidose passagère et non responsable de la mort, et une hyper-

...../.....

cholestérolémie chez 4 lapins sur 20.

Les résultats obtenus dans le cas de mort rapide indiquent clairement un trouble profond du métabolisme glucidique ( hypoglycémie, disparition presque totale du glycogène hépatique, augmentation de l'indice chronique résiduel) ainsi qu'un trouble du métabolisme du glutathion ( importante diminution du glutathion hépatique et musculaire).

B - Le syndrome humoral présenté par les deux animaux dont la mort fut lente ( c'est-à-dire ayant succombé 3 et 4 jours après l'injection) est tout différent. Les modifications les plus caractéristiques ont été l'augmentation importante de l'urée sanguine, l'élévation de la glutathionémie et de la cholestérolémie, la diminution du chlore sanguin, plus prononcée pour les globules que pour le plasma.

C - Les 7 animaux survivants ont été sacrifiés 10 jours à 48 jours après l'injection. Nous n'avons pas noté d'hypoglycémie; nous avons même relevé dans 4 cas une hyperglycémie passagère, ainsi qu'une augmentation inconstante, tardive et de courte durée de l'indice chronique résiduel et de l'urée sanguine.

Le glycogène hépatique a diminué chez 2 lapins sur 5 et le glycogène musculaire chez 4 animaux sur 5 .

Le chlore sanguin a subi dans l'ensemble peu de modifications tandis que le glutathion des tissus a révélé une tendance à l'augmentation du glutathion oxydé.

...../.....

Par contre, tous les survivants ont présenté une hypercholestérolémie; nous croyons devoir insister sur ce phénomène car il s'est manifesté avant l'hypercholestérolémie de saignée déjà décrite et que nous avons nous-même vérifiée sur les 2 lapins témoins.

En résumé, nous croyons devoir retenir, après l'intoxication phallofidiene, l'hypoglycémie accentuée et la disparition presque totale du glycogène hépatique chez les animaux morts rapidement, l'azotémie progressive et intense avec chute du chlore sanguin chez les animaux qui ont succombé lentement et enfin une hypercholestérolémie précoce et notable chez les animaux survivants.

Les recherches histologiques qui ont accompagné notre travail expliquent parfaitement les modifications biochimiques que nous avons relevées et dont les plus importantes, dans le cas de la mort rapide, ( hypoglycémie, épuisement complet des réserves de glycogène hépatique), indiquent un trouble profond du métabolisme glucidique que nous attribuons à une atteinte grave du tissu hépatique.

Selon nous, l'empoisonnement phallofidien serait caractérisé avant tout par des lésions hépatiques intenses, ainsi que le montre l'histologie de cet organe: altérations cellulaires avec atteinte marquée des noyaux. Ces lésions empêchent la glycogénèse. Le foie est donc incapable d'arrêter le glucose et de le transformer en glycogène.

Outre les troubles hépatiques perturbant la glycogénèse, certaines modifications endocrines interviennent également dans le mécanisme de cette intoxication.

- L'insuffisance du fonctionnement de la médullosurrénale rend les animaux plus sensibles à l'action de l'insuline. Les altérations observées au niveau de la corticosurrénale empêcheraient la stimulation de la glycogénèse et de la néoglycogénèse.
- Les cellules alpha du pancréas apparaissent épuisées, les noyaux restent longtemps intacts. L'action glycogénolytique de ces cellules alpha a dû s'exercer de façon excessive au tout début de l'intoxication et vider le foie de ses réserves en glycogène.
- De plus, les possibilités d'absorption du glucose sont supprimées au niveau de l'intestin et du rein.

- la phosphatase intestinale a complètement disparu au cours de l'empoisonnement phalloïdien.
- La destruction des tubes contournés ne permet plus les phénomènes de réabsorption du glucose qui sont liés à l'intégrité des cellules à bordure en brosse.

En outre, la dégénérescence graisseuse, présentée par les organes et qui a été particulièrement marquée au niveau du foie, peut provenir de divers mécanismes, parmi lesquels il convient de citer:

- l'atteinte importante du métabolisme hépatique dont la fonction lipodiérétique est perturbée; nous savons, à ce sujet, que la

...../.....

fonction lipodiérétique est dominée par la fonction glycogénique.

- la dégradation incomplète des glucides,
- l'absence de protection lipotrope liée à l'activité des cellules alpha des îlots de Langerhans.

D'après les résultats biochimiques et histologiques, nous croyons devoir affirmer la gravité et l'importance de l'atteinte hépatique, au cours de l'empoisonnement par l'Amanite phalloïde. Cette atteinte, qui se traduit sur le plan biochimique par un trouble profond du métabolisme glucidique, nous paraît être le phénomène capital de cette intoxication.

-----:



BIBLIOGRAPHIE

=====

- ABEL (J.J.) et FORD (W.W.). -- On the poisons of Amanita phalloïdes  
Jour. Biol. Chem. , 1907, t 2, p' 273  
- Further observations on the poisons of Amanita phalloïdes - Arch.  
f. exp. Path und Pharmak, 1908, 8.
- BADET (M.). -- Contribution à l'étude de quelques Hyménomycètes de  
France au point de vue toxicologique, valeur alimentaire et médi-  
camenteuse avec un catalogue raisonné des principales espèces de  
champignons supérieurs poussant dans la région de Fontainebleau -  
Thèse Pharm. Strasbourg, 1934.
- BEAUVILLAIN (A.), BOILOT (Y.) et DRONNE (L.). -- Action toxique et  
action hypoglycémiant du " Poison phalloïdien". C. R. Soc. Biol.  
1942, t 136, p 396.
- BEAUVILLAIN (A.), MODAY (I.) et BOILOT (Y.). -- Contribution à l'étude  
de l'intoxication phalloïdienne. C. R. Soc. Biol., 1943, t 137,  
p 622.
- BINET (L.). -- Les intoxications par les champignons . Bull. Soc. Sc.  
Hyg. alim. 1946, t 34, p 168.
- BINET (L.), FABRE (R.) et Melle MARQUIS (M.). -- L'intoxication par les  
champignons. L'hypoglycémie amanitinique. C. R. Acad. Sc., 1944,  
t 219, p 376.
- BINET (L.) Melle LEBLANC (M.). -- Réactions humérales de l'intoxication  
par l'Amanite phalloïde. Soc. de Med. de Paris, 20 oct. 1951.
- BINET (L.) Melle LEBLANC (M.) et WELLERS (G.). -- Recherches nouvelles  
sur l'intoxication par champignons. Pr. Med, 1950, n° 54, p 938

...../.....

- BINET (L.) et MAREK (J.). -- Hypoglycémie au cours de l'intoxication par les champignons. C.R. Acad. Sc. 1936, t 202 p 1219.
- Contribution expérimentale à la thérapeutique de l'intoxication par les champignons ( Amanite phalloïde ). - Bull. Acad. Med. 1936, t II5, n° II, p 450.
  - La thérapeutique sucrée dans l'intoxication par les champignons. Pr. Med., 1936, n° 73, p 1417.
  - L'intoxication par les champignons. Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris, 1936, 3è série, n° 22, p 1098.  
LXIXème Congrès des Soc. sav. , Montpellier, 1936, p 279.
  - Les troubles du métabolisme hydrocarboné dans l'intoxication par les champignons ( Amanite phalloïde) C. R. Soc. Biol., 1937, t I24 p I3.
  - A propos du taux du chlore sanguin chez des animaux intoxiqués par l'Amanite phalloïde. C. R. Soc. Biol., 1938, t I28, p 285.
  - Nouvelles expériences sur l'intoxication par les champignons. Revue Scientifique, 15 avril 1938 n° 4, p 152. - Synthèse, juil. août 1938, numéros 7 et 8, p 8.
- BINET ( L.) MAREK ( J. ) et BURSTEIN ( M. ). -- Extrait de champignons et réactions bronchomotrices. XIIè Réunion de l'Association des Physio. de langue française, Louvain, 1938 - C. R. Soc. biol. 1938 t I29, p 272.
- BINET (L.) et WELLERS (G.). -- Une nouvelle méthode de dosage du glutathion. - C. R. Acad. Sc., 1934, t I98, p II85.
- Le dosage du glutathion réduit dans les tissus. - Bull. Soc. Chim. Biol. 1934, t I6, p I284.
  - Dosage du glutathion oxydé. C. R. Acad. Sc., 1947, t 224, p 870.
  - Rôle du foie dans le métabolisme du glutathion . Journ. de Physiol. 1949, t 4I, p I30-A. - XVIIème Réunion de l'Associat. des Physiol. log., de Langue franc., Montpellier, 3I mai-Ier et 2 juin 1949.
- BINET (L.), WELLERS (G.) et GOUDARD (H.). -- Le taux du glutathion dans le foie altéré.- C. R. Soc. Biol. 1937, t I24, p II4I.
- Foie et Glutathion. - Pr. Méd., 1937, n° 75, p I323.
- BISBOCCI (G.). -- Toxic effects of Amanita phalloïdes ( Fries) on the blood. - Arch. ital. med. sper. 1939, 4, p 945, d'après Chem. Abs-tr.
- BLANK (G.). -- Ueber Knollenblätterpilzvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1920; n° 36, p I032.
- BOUDIER (E.). -- Des caractères distinctifs des espèces de champignons qui composent le groupe de l'Amanite bulbeuze . - C. R. Acad. Med. 1882, n° I5, p 372.

BOUDIER (E.). -- Observations sur quelques Amanites. - Bull. Soc. Mycol., 1902, t 18, p 258.

BOURQUELOT (E.).-- article " Champignons", in Dictionnaire de physiologie de Ch. Richet, 1898, t I, p 271.

- Présence du chlorure de potassium dans quelques espèces de champignons.- Bull. Soc. Mycol., 1894, t 10, p 38.

CHEYMOL (P.) et PFEIFFER (A. ). -- Atteinte de la surrénale au cours de l'intoxication phalloïdienne. Essai de traitement par les hormones cortico-surrénales. - Arch. de Pharmacodynamie, 1949, vol 79, fasc. II et III, p 273.

CLAISSE (P. ). -- Recherches sur la sérothérapie de l'empoisonnement par les champignons. - C.R. Soc. Biol. 1898, t 5, p 665.

- Empoisonnement par des champignons ( Amanita phalloïdes). Bull. et Mem. de la Soc. med. des Hôp. de Paris 1911, n° 2, p 291.

COVA (N.), POLLI (E. ) et RATTI (G. ). -- La intossicazione sperimentale da amanitotossina ( amanita phalloïdes Fr.)- Quaderni Scientifici de Lo Smeraldo, 1948 n° I.

- La steatosi epatica da amanito-tossina.- Lo Sperimentale 1949, vol. 99, fasc 9-10.

CRISAFULLI (A.), et SPAGNOLIO (C.M.). -- L'intoxication par l'Amanite phalloïde. I. Action toxique.- Arch. "De Vecchi", Anat. pat., 1940, t 2, p 400.

- III. Essais expérimentaux de thérapeutique . Ibid. p 419.

CRISAFULLI (A.), SCUDERI (F.) et SPAGNOLIO (C.M.). -- L'intoxication par l'Amanite phalloïde. IV. Variations biochimiques au cours du traitement de l'empoisonnement par le glucose, le chlorure de sodium et le bicarbonate de sodium. Arch. "De Vecchi", Anat. pat. 1940, t 2 p 436.

CUNY (L.) et ROBERT (J. ). -- Emploi de l'oxydation sulfochromique pour le microdosage iodométrique de l'urée sanguine. Journ. de Pharm. et de Chim., 1932, t 15, p 7.

DESSY ( G.) et FRANCIOLI ( M.). -- Amanita phalloïdes and verna and their toxins.- Boll. Ist. sieroth. Milan, 1938, 17, p 779, d'après Chem. Abstr.

DUBAIL ( Melle H.). -- Contribution à l'étude du poison phalloïdien. Thèse Pharm. Strasbourg, 1943.

...../.....

- DUJARRIC de la RIVIERE (R.).-- Sérothérapie des empoisonnements par les champignons. - Bull. Acad. de Med., 1925, t. 94 p 1000.
- DUJARRIC de la RIVIERE (R.) et GARNAL (P.).-- Sur la toxicité des spores de certaines Amanites. - Revue Mycol., 1938, t 3, p 54.
- DUJARRIC de la RIVIERE (R.) et HEIM (R.).-- Intoxications par les champignons. - Encyclop. Med. et Chirurg. Paris, 1938, n° 17.
- DUJARRIC de la RIVIERE (R.), ROUX (E.) et GARNAL (P. ). -- Au sujet du taux des chlorures dans le sang des animaux intoxiqués par l'Amanite phalloïde. - C. R. Soc. Biol., 1938, t 128, p 22.
- FABRE (R.).-- Les risques d'intoxication par l'alimentation. - Bull. Soc. Sc. Hyg. Alim., 1942, t 30, p, 125.
- FERNER (H. ).-- Die A und B Zellen in den Inseln als Entstehungsorte der antagonistischen Wirkstoffe Glukagon und Insulin. - Mikroskopie, Wien 1951, 6/1-2, p 1.
- FERRY (R.).-- La phalline, par le professeur Kobert, de Dorpat (Russie). Traduction dans la Revue Mycol., 1897, n° 76, p 121.  
- Les Amanites mortelles, Supplément de la Revue Mycol., 1911.
- FISCHLER (F. ).-- Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin, 1925.
- FLEURY (P. ) et MARQUE (J.). -- Technique pour le dosage du sucre sanguin par la méthode de Baudouin et Lewin. - Journ. Pharm. et Chim., 1929, t 10, p 364.
- FORD (W.W.). -- The toxins and antitoxins of poisonous Mushrooms. Journ. Inf. diseases., 1906, t 3, n° 2, p 191.  
- The pathology of Amanita phalloïdes intoxication. - Journ. Inf. diseases, 1908, t 5, p 116.
- FORD (W.W. ) et BRONSON ( E. ). -- Note on the Amanita-toxin. - Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1913, t 4, p 241.
- FOURNIER (P. ). -- Le champignon, chair végétale. - Bull. Soc. Sc. Hyg. alim., 1943, t 31, p 158..
- FRAENKEL (E. ). -- Ueber Knollenblätterschwammvergiftung. Münch. med. Wochenschr., 1920, t 2, n° 42, p 1193.
- FROBOESE (G. ). -- Zur Pathologie der tödlichen Pilzvergiftung. - Aerztl. Wochenschr., 1947, 1/2, p 449. - Chem. Zentr., 1947, t 118, p 1597.

- GESLIN (M. ). -- Le rat mange l'Amanite phalloïde . La Feuille des Naturalistes. 1950, p 92.
- GIRAUT-ERLIER (L. ) et GRIMBERT (J. ). -- Titrage direct et sans nitrate d'argent des chlorures des liquides biologiques. Ann. de Biol. Clin., 1949, p 423.
- GOSSET (A. ) et BINET (L. ). -- L'accroissement de la teneur du foie en glutathion par la médication soufrée. C. R. Acad. Sc. 1937. t 204, p 206.
- GRIGAUT (A. ). -- Procédé colorimétrique de dosage de la cholestérine dans l'organisme. C. R Soc. Biol., 1910, t 68, p 791 et 827.
- Méthode de dosage de la cholestérine dans le sérum et dans les tissus.- II Procédé colorimétrique. - Ibid., 1911, t 71, p 513.
  - Les "protéocholestérides" du sérum et leur dédoublement en vue de l'extraction totale de la cholestérine. Ibid., 1912, t 72, p 912.
- GUETROT . -- Le poison phalloïdien. - Revue de Mycol., 1937, t 2, sup-2, p 32 - Sup. 3, p 58; 1938, t3 sup. 2 p 17 - 1939, t 4 sup I, p 6
- GUETROT et MEITES (M. ). -- Résultats des expériences concernant l'empoisonnement et le poison phalloïdiens effectués dans le laboratoire de M.le professeur C. Jeannin ( clinique Tarnier). Bull. Acad. Med., 1938, t 119, p 612.
- GUILLAUME ( Melle M.). -- Nouvelles recherches sur le traitement des intoxications par les champignons vénéneux. - Thèse Med. Toulouse, 1941.
- HAGEDORN ( H. C. ) et JENSEN ( B.N.). -- Zur Mikrobestimmung des Blutzuckers mittels Ferricyanid. - Bioch. Zeitschr., 1923, t 135, p 46.
- HEBERT ( Melle S. ). -- Action de la cortisone sur le cortex surrénal chez le rat intoxiqué par l'amanite et chez la rate gestante. C. R. Soc. Biol., 1951, t 145, p 819.
- HENRY (R. ). -- Considérations anciennes et nouvelles sur les "Intoxications fongiques".-Thèse Med. Lyon., 1931, p 297.
- HERZOG (G. ). -- Pathologische-anatomische Beitrage zur Kenntniss des Pilzervergiftungen. Frankf. Zeitschr.f;Path. 1918, 21, p 297.
- JOSSERAND (M. ).-- Les différents types d'empoisonnements par les champignons. - Leur traitement - Résumé pratique. - Bull. Soc. Linéenne Lyon., 1946, 15, p 30.

- KAUFMANN (M. ). -- De l'influence exercée par la suppression partielle ou totale de la fonction hépatique sur la glycémie. - Arch. Physiol. norm. et path., 1896, t 8. p 151
- KOBERT (R. ). -- Matières toxiques contenues dans les champignons vénéneux. Conférence faite à la Soc. des Naturalistes de Dorpat(Russie), publiée dans Med.Wochenschr., 1891, n° 51 et 52: analysée par E. Bourquelot dans Bull. Soc. Mycol. 1892, 8, p 40, et par R.FERRY dans Revue Mycol., 1892, p 131.
- La Phalline. Traduction du Dr. Ferry, in Revue Mycol., 1897, n° 76 p 121. Publiée dans Lehrbuch der Intoxikationen ( Stuttgart, Ferd-Enke) p 457.
- KRAUSE (W.W.). -- Zur Klinik und Pathologie der Knollenblätterschwammvergiftung ( Amanita phalloïdes ) - Pharmaz. Dtsch, oct 1947, 2 p 465.
- LAUDAT (M.).-- Le dosage du chlore dans le sérum sanguin et dans les liquides albumineux de l'organisme. Journ. Pharm. et Chim, 1917, t 16, p 168.
- LE CALVE. -- Empoisonnement par l'Amanite phalloïde et rechloruration. Pr. Med. , 1936 n° 89, p 1724.
- LEFEVRE (J.).-- Knollenblätterpilzvergiftung und Traubenzuckertherapie Zeitschr. f. Pilzkunde, 1939, n° 1
- LETELLIER ( J.B.L.). -- Recherches sur les principes toxiques des champignons. -- Ann. Hyg. publ. et Med. lég., 1867, t 27, p 71.
- LIMOUSIN (H.).-- Essai de traitement des intoxications causées par les champignons vénéneux. - Pr. Med., 1932, n° 90, p 1685.
- Remarques à propos de l'empoisonnement par les Amanites phalloïdes. Arch. Soc. Sc.medic. et Biolog. de Montpellier, juin 1938.
- LIMOUSIN (H.) et PETIT (G. ).-- Essai thérapeutique au cours des intoxications par l'Amanite phalloïde. Bull. Acad. Med., 1932, t 107, p 698.
- LYNEN (F.) et WIELAND (U.).-- Ueber die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes IV. - Ann. Chem., 1937, 533, p 93.
- MANN ( F.C. ). -- Modified Physiologic Processes following total removal of the liver. Journ. Amer. Medic. Assoc., 1925, t 85, p 1472.
- MANN ( F.C.) et MAGATH ( T.B.). -- Studies on the physiology of the liver. II. The effect of the removal of the liver on the blood sugar level. Arch. Int. Med, 1922, t 30, p 73.

- III. The effect of administration of glucose in the condition following total extirpation of the liver. Arch. Int. Med., 1922, t 30, p 171.

MAURIAC (P. ). -- Les effets de la saignée sur la cholestérinémie du lapin. - C. R. Soc. Biol., 1912, t 73, p 675.

MODAY ( I. ) et BEAUVILLAIN (A. ). -- Modifications histologiques observées au cours de l'intoxication par les fractions toxiques de l'Amanite phalloïde - C. R. Soc. Biol., 1943, t 137, p 412.

MORETTI (P. ). -- La glicosio-terapia negli avvelenamenti da funghi. - La Riforma Medica, 1937, anno 53, n°1, p 9.

ORE. -- De l'influence de l'empoisonnement par l'Agaric bulbeux sur la glycémie. C. R. Acad. Sc., 1876, t 83, p 837.

- Recherches expérimentales sur l'empoisonnement par l'Agaric bulbeux Arch. physiol. norm. et pathol., 1877, 2ème série, t 4, p 274. - Bull. Acad. Med., 1877, t 41, p 350. et p 877.

PARISOT (J.) et VERNIER. -- Recherches sur la toxicité des champignons. Leur pouvoir hémolytique. C.R. Acad. Sc., 1912, t 155 p 620.

PETTINARI (V.). -- L'action toxique de l'Amanita phalloïdes Fr.-C.R. Acad. Sc., 1925, t 180, p 163.

PLICHET (A.). -- Les différents types d'empoisonnement par les champignons. Leur traitement. Résumé pratique. Pr. Med., 1946, n° 38, p 542.

POLONOVSKI (W.) et Melle CUVELIER (L.). -- Valeur de l'indosé glucidique plasmatique chez les homéothermes. C.R. Soc. Biol., 1934, t 116 p 190.

POLONOVSKI (W. ) et WAREMBOURG (H. ). -- Détermination de l'indosé du plasma sanguin par l'indice chromique résiduel. C.R. Soc. Biol., 1931, t 107, p 310.

PUECH (A. ). -- Intoxication par les champignons phalloïdes. Grande insuffisance hépatique et hypoglycémie. - Arch. Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier, 1938, t 19, p 15.

QUEVAUVILLER (A.). -- Les poisons de l'Amanita phalloïdes Fr. Amanitine, phalloïdine, phalline. Revue Scientifique, 1944, p 115.

RAAB ( H.A. ) Beiträge zur Kenntnis des Giftstoffs der Knollenblätterpilze. - Zeitschr. f. Physiol. Chem, 1932, t 207, p 157.

...../.....

RAAB (H.A.) et RENZ (J.). -- Beiträge zur Kenntnis des Giftstoffs der Amanitaarten. - Zeitschr. f. Physiol. Chem., 1933, t 216, p 224.

RABE (F.). -- Beiträge zur Toxikologie der Knollen blätterschwammes, Zeitschr. f. exp. Path. und Ther., 1911, t 9, p 352.

RADAIS (M.) et SARTORY (A.). -- Sur la toxicité de l'Oronge cigüe (Amanita phalloïdes Fr.). C.R. Acad. Sc., 1911, t 153, p 1527.

- Toxicité comparée de quelques champignons vénéneux parmi les Amanites et les Volvaires. C.R. Acad. Sc., 1912, t 155, p 180.
- Sur l'immunisation du lapin contre le poison des Amanites à phalline. C. R. Acad. Sc., 1910, t 151, p 156.

REITER (M.), BORCHERS (H-G.). -- Hypoplastische Anämie nach Knollenblätterschwammvergiftung. Med. Klin. Dtsh., 1948, 43, n° 16, p 447.

RENZ (J.). -- Ueber das Amanitatoxin. - Zeitschr. f. Physiol. Chem. 1934, t 230, p 245.

SAHYUN (I.). -- Détermination of Glycogen in tissues. Journ. of Biol. Chem. 1931, t 93, p 227.

SCHLESINGER (H.) et FORD (W.W.). -- On the chemical properties of Amanitatoxin. - Journ. of Biol. Chem., 1907, t 3, p 279.

SCHLOSSBERGER (H.) et MENK (W.). -- Zur Frage der Serumbehandlung von Knollenblätterschwammvergiftungen. Klin. Wochenschr. 10 Jahrgang, 1931, n° 29, p 1346.

SCHMIDT (M.B.). -- Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen nach Pilzvergiftung. Zeitschr. f. angew. Anat. und Konstitutionslehre, 1918, Bd 3, H 3/4, p 146.

SERRE (H.). -- Etude expérimentale de l'hypoglycémie dans l'intoxication par l'Amanite phalloïde. Montpellier Médical, 1943, 23-24, p 222.

SERRE (H.) et CAZAL (P.). -- Les phénomènes de lysoplasie dans l'hépatonéphrite phalloïdienne expérimentale. - Revue Médico. chirurg. des Maladies du Foie, 1943, n° 8/9.

- Caryocinétose et caryolyse provoquées par les toxines de l'Amanite phalloïde. C.R. Soc. Biol., 1943, t 137, p 137.
- Modifications cytoplasmiques et nucléaires observées au cours de l'intoxication phalloïdienne expérimentale. Montpellier Médical, 1943, 23-24, p 224.
- L'action caryocinétique de l'Amanite phalloïde étudiée par la méthode colchicinique. - Ibid. p, 596.

- SOULAIRAC (A. ), DESCLAUX (P. ) et Melle TEYSSEYRE (J.). -- Etude histologique de la phosphatase alcaline rénale. La régulation endocrinienne de la réabsorption tubulaire du glucose.- Ann. d'Endocrinol. 1949, t 10, n° 6, p 285.
- SPAGNOLIO ( C.M. ). -- L'intoxication par l'Amanite phalloïde. II Altérations anatomopathologiques. Arch."De Vecchi", Anat. pat., 1940, t 2, p 413.
- STEINBRINCK (W. ). -- Ueber Knollenblätterschwammvergiftung. - Berliner klin. Wochenschr., 1921, n° 37.
- Ueber Klinische und experimentelle Beobachtung der Hypoglykämischen Reaktion bei Leberparenchyms Chädigungen. Klin. Wochenschr., 1924, t 1, n° 23, p 1029.
- TAPPEINER (H.). -- Bericht über einige im August und September des Jahres 1894 in München vorgekommene Schwammvergiftungen. - Münch. Med. Wochenschr., 1895, 42, p 133.
- TREUPEL (G.) et REHORN (E. ). -- Ueber Knollenblätterschwamm-Vergiftung Deutsch. med. Wochenschr., 1920, n° 19, p 509 - 1920, n° 20, p 541.
- VERNE (J.), -- Formule cellulaire des îlots de Langerhans et stéatose hépatique au cours de l'intoxication par l'Amanite phalloïde, C.R. Soc. Biol., 1949, t 143, p 668.
- VERNE (J.), CECALDI ( P.F.) et Melle HEBERT (S.). -- Action de l'amanite sur le rat à diabète alloxanique. - C.R. Soc. Biol., 1950, t 144, p 645.
- VERNE (J. ) et Melle HEBERT (S.). -- Cortex surrénal et îlots de Langerhans dans les surcharges graisseuses du foie chez le rat blanc.- C.R. Soc. Biol., 1951, t 145, p 818.
- Action de la choline sur le rat intoxiqué par l'amanite.- C.R. Soc. Biol., 1950, t 144, p 741.
- VOGT (A.E.). -- Pharmakologische Untersuchung des kristallisierten Giftes " Phalloïdin" des Knollenblätterschwamm. - Arch. f. exp. Path. und Pharmakol., 1938, t 190, p 406.
- WELSMANN (L.). -- Ueber Vergiftungen mit grünem Knollenblätterschwamm ( Amanita phalloïdes ). - Mediz. Klinik., 1921, n° 26, p 780.
- Vergiftung mit Amanita phalloïdes Fr. - Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1924, t 145, p 151.

- WELSMANN (L.) et PELKUM b. HAMM. -- Die Behandlung von Vergiftungen mit grünem Knollenblätterpilz (Amanita phalloïdes). - Zeitschr. f. Pilzkunde., 1939, n° I, p 18.
- WENDT (G.G.). -- Zur Pathologie der Knollenblätterschwammvergiftung. Aerztl. Wochenschr. Dtsch. 15 janv., 1947, (I-2), p 406.
- WIELAND (H.) HALLERMAYER (R.) et ZILG (W.). -- VI. Amanitine, das Hauptgift des Knollenblätterpilzes. - Ann. Chem., 1941, 548, pI.
- WIELAND (T.), WIRTH (L.) et FISCHER(E.). -- Amanitotoxins VII. Amanitine, third component of amanita poison. - Ann. Chem., 1949, 564, p 152. d'après Chem. Abstr.
- WIELAND (H.) et WITKOP (B.). -- Ueber die Gifstoffe des Knollenblätterpilzes. V. Ann. Chem., 1940, 543, p 171.
- WIKI (B.) et LOUP (F.). -- Sur la toxicité de Amanita phalloïdes et A. virosa chez le lapin. - Schweiz. Zeitschr.f. Pilzkunde., 1933, n° 6 p 84.
- WITKOP (B.). -- Das Gift des Knollenblätterpilzes. - Forsch. und. Fortschr., 1942, numéros 23/24, 18, p 235 - Chem. Zeit., 1942, numéros 51/52, 66, p 566.

*[Faint bleed-through from the reverse side of the page]*

OUVRAGES CONSULTÉS:

- BROQUET-ROUSSEU (D.) et FÉBRE (R.). -- Les Toxines végétales (phytotoxines et phytoagglutinines), in Exposé de Toxicol. et d'Hyg. indus. publiés sous la direction de R. FÉBRE, t 6, édit. Hermann, Paris 1947.
- DUJARRIC de la RIVIERE (R.). -- Le poison des Amanites mortelles - édit. Masson, Paris, 1933.
- ROGER (G.H.). -- Physiologie du foie, in Traité de Physiol. norm. et path. de G.H. ROGER et L. BINET, t 3, édit. Masson, Paris, 1939.

— — — — —

## S O M M A I R E

### CHAPITRE I:

- Introduction et historique .....P 7
- But de nos recherches expérimentales.....P 22

### CHAPITRE II

- Exposé des techniques utilisées dans  
nos recherches .....P 26

### CHAPITRE III

- Exposé détaillé des résultats .....P 38
  - A. Biochimiques .....P 38
  - B. Histologiques .....P 64

### CHAPITRE IV:

- Interprétation de nos résultats.Discus-  
sions et conclusions des expériences  
effectuées.....P 69

CONCLUSION DE LA THESE : .....P 106

BIBLIOGRAPHIE: .....P 113





